

SUR LE MODE D'ACTION
DES
PURGATIFS ANTHRAQUINONIQUES

THÈSE

soutenue pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Université)

présentée et soutenue le 24 juin 1949

PAR

M. Henri LEBŒUF

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine
Ancien Moniteur à la Faculté de Pharmacie
Diplômé de Sérologie

Jury..... { MM. G. VALETTE, Président
R. PARIS, Professeur
R. CAVIER, Maître de Conférences.

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1949

SUR LE MODE D'ACTION
DES
PURGATIFS ANTHRAQUINONIQUES

SUR LE MODE D'ACTION
DES
PURGATIFS ANTHRAQUINONIQUES

THÈSE

soutenue pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Université)

présentée et soutenue le 24 juin 1949

PAR

M. Henri LEBŒUF

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine
Ancien Moniteur à la Faculté de Pharmacie
Diplômé de Sérologie

Jury.....

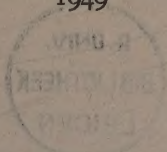
{ MM. G. VALETTE, Président
R. PARIS, Professeur
R. CAVIER, Maître de Conférences.

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1949



Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

Administration

MM. René FABRE	Doyen, O. ✱, ☼ I.
DELABY	Assesseur, O. ✱, ☼ I.
G. CUVIER	Secrétaire, ☼ I.
L. JEANDEL	Rédacteur, ☼ A.

Professeurs

MM. FABRE, O. ✱, ☼ I	Toxicologie.
PICON, ✱, ☼ I	Chimie minérale.
DELABY, O. ✱, ☼ I	Pharmacie chimique.
MASCRÉ, ✱, ☼ I	Botanique.
SARTORY, (A.) C. ✱, ☼ I.	Microbiologie.
FLEURY, ✱, ☼ I	Chimie biologique.
JANOT, ☼ I	Pharmacie galénique.
CHARONNAT, ☼ I	Chimie organique.
VALETTE, ☼ I	Zoologie appliquée.
BEDEL, ✱, ☼ I	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie.
PARIS	Histoire naturelle des Médicaments simples d'origine végétale.
GUILLOT	Physique.
GAUTIER, ☼ I	Chimie analytique.
RAOUL	Professeur sans Chaire.
DOMANGE, ☼ I	Professeur sans Chaire.
CRÉTÉ	Professeur sans Chaire.
COURTOIS	Professeur sans Chaire.

Doyen honoraire: M. RADAIS, O. ✱, ☼ I.

Professeurs honoraires: MM. DELÉPINE, O. ✱, ☼ I., et LEBEAU, C. ✱, ☼ I.

Membres de l'Institut.

PERROT, C ✱, ☼ I., COUTIÈRE, O. ✱, ☼ I.,
BOUGAULT, O. ✱, ☼ I., LUTZ, ✱, ☼ I.,
GORIS, O. ✱, ☼ I., HÉRISSEY, O. ✱, ☼ I.,
LAUNOY, O. ✱, ☼ I., SOMMELET, O. ✱, ☼ I.

Maîtres de conférences

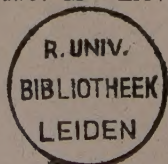
MM. MORETTE	Sciences physiques et chimiques.
LAMBIN (M ^{lle}), ☼ I	Sciences naturelles.
CAVIER	Sciences naturelles.
TRUHAUT, ✱, ☼ I	Sciences appliquées.
MOREAU	Sciences physiques et chimiques.

Chefs des travaux pratiques

MM. CORRIEZ, ☼ I	Physique.
HARISPE, trav. prat. 1 ^{re} a. .	Chimie générale et pharmaceutique.
MANGEOT	Chimie 4 ^e année.
N.	Biologie animale.
N.	Chimie analytique.
DEYSSON	Botanique.
GERMAN	Microbiologie (Ch. de fonctions).
GIRARD	Sciences pharmaceutiques.

Bibliothécaire en chef: M. GARNIER, ☼ I.

Bibliothécaire: M^{lle} LAVAUD, ☼ A.



A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. VALETTE

Pharmacien des Hôpitaux de Paris

Hommage de profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PARIS

A MONSIEUR R. CAVIER

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie
Pharmacien des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

qui ont accepté de faire partie du Jury de cette Thèse.

Témoignage de notre reconnaissance.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
CHAPITRE I. — <i>Généralités sur les différents purgatifs</i>	5
CHAP. II. — <i>Techniques physiologiques applicables à l'étude des purgatifs</i>	II
CHAP. III. — <i>Les purgatifs anthraquinoniques</i>	18
§ I. — Travaux antérieurs aux études de Straub.	
§ II. — Travaux de Straub et travaux récents.	
CHAP. IV. — <i>Pouvoir purgatif des composés anthraquinoniques administrés par différentes voies chez différentes espèces animales</i>	34
§ I. — Action des composés anthraquinoniques chez le Rat.	
§ II. — Action des composés anthraquinoniques chez le Cobaye et le Lapin.	
CHAP. V. — <i>Action des composés anthraquinoniques sur la résorption de l'eau au niveau du gros intestin</i>	41
§ I. — Résorption de l'eau chez l'animal in situ sans perfusion.	
§ II. — Résorption in situ dans le gros intestin de Rat irrigué.	
§ III. — Essais de résorption sur l'intestin isolé.	
CHAP. VI. — <i>Résorption intestinale du glucose. Influence des composés anthraquinoniques</i>	59
§ I. — Résorption de glucose dans l'intestin de Rat, in situ. Influence des composés anthraquinoniques.	
§ II. — Influence des composés anthraquinoniques.	

CHAP. VII. — <i>Le mode d'action des purgatifs anthraquinoniques</i>	69
§ I. Dédoublément des glucosides anthraquinoniques.	
§ II. — Expérimentation sur les organes isolés.	
§ III. — Action de l'émodyne sur la muqueuse intestinale.	
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81

INTRODUCTION

Les purgatifs anthraquinoniques ont fait l'objet de nombreux travaux, tant en ce qui concerne leur composition chimique, que leur action physiologique. Cependant les résultats de ces recherches sont loin d'avoir apporté une solution satisfaisante à tous les problèmes qu'elles se proposaient de résoudre. Nous nous sommes attaché, dans ce travail, à vérifier les explications fournies par les auteurs sur le mode d'action des purgatifs anthraquinoniques et à les compléter.

Le Séné, objet des récentes études de STRAUB, et toujours largement utilisé en thérapeutique, nous a servi de point de départ pour notre travail; toutefois, étant donnée la difficulté d'interpréter les effets d'un mélange aussi complexe que l'infusion de Séné, nous avons été conduit à faire porter nos recherches sur une substance chimiquement définie de nature glucosidique. Faute d'avoir pu nous procurer les hétérosides du Séné, nous nous sommes adressé à l'aloïne (barbaloïne). Enfin l'étude de l'émodine, qui constitue la fraction aglucone active d'un grand nombre de purgatifs anthraquinoniques nous a permis de mettre en évidence des propriétés pharmacodynamiques de cette substance qui n'avaient pas été signalées jusqu'ici.

Le sujet de cette thèse nous a été proposé par M. le Professeur G. VALETTE. Maître dévoué et bienveillant, il nous a constamment guidé et aidé au cours de ce travail, tant au laboratoire de zoologie de la Faculté de Pharmacie qu'à l'Hôpital Boucicaud et à l'Hôpital Beaujon : nous lui en sommes profondément reconnaissant.

Que M. le Professeur R. PARIS, qui a bien voulu accepter de faire partie du jury de notre thèse, soit assuré de notre respectueuse gratitude.

M. R. CAVIER, Maître de Conférences, après nous avoir accueilli comme interne à l'Hôpital de Maison-Blanche et toujours facilité notre travail, a bien voulu également faire partie du jury de cette thèse : nous l'en remercions respectueusement.

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES DIFFÉRENTS PURGATIFS

§ I. — Classification des purgatifs

Les purgatifs constituent un groupe important de médicaments par leur nombre, leur variété de constitution chimique et l'usage qui en est fait encore de nos jours en thérapeutique.

Aussi de nombreux travaux ont-ils été effectués dans le but d'étudier le mode d'action des différents purgatifs et les conclusions de ces recherches ont-elles permis de rapprocher du point de vue pharmacodynamique des médicaments de composition chimique très diverse.

Cependant les classifications que l'on a pu ainsi établir n'ont pas une valeur absolue et varient avec les auteurs : en effet les purgatifs utilisés ne sont pas en général des substances chimiques définies, mais des drogues de composition complexe dont chaque principe peut agir d'une manière particulière, et les corps purs eux-mêmes peuvent provoquer simultanément la modification de plusieurs fonctions intestinales.

RICHAUD et HAZARD (48) par exemple, indiquent plusieurs modes d'action possibles des purgatifs :

1° *Action mécanique.* — Les divers produits mucilagineux (graines de lin, de psyllium, gélose) entravent la déshydratation du bol fécal dans le gros intestin et facilitent par là son évacuation. Les huiles minérales d'action non spécifique, facilitent d'autre part le glissement des matières.

2° *Action osmotique* (théorie de Poiseuille). — L'introduction dans la lumière intestinale de substances non résor-

lables de pouvoir osmotique élevé provoque une migration d'eau du plasma sanguin vers la lumière intestinale, et ce phénomène aboutit à une réhydratation du bol fécal.

3° *Action par hypersécrétion intestinale.* — Certains purgatifs, par leur action irritante sur l'épithélium intestinal, provoquent une hypersécrétion des cellules à mucus et des appareils glandulaires du tube digestif.

4° *Action par exagération du péristaltisme.* — Les purgatifs peuvent aussi agir en intensifiant les mouvements normaux du tube digestif, mouvements pendulaires, ondes péristaltiques, ce qui amène une évacuation précoce du contenu de l'intestin. Corrélativement, cet accroissement du péristaltisme diminue la résorption de l'eau qui imprègne les matières; c'est ainsi que s'expliquerait l'aspect diarrhéique des selles de purgation.

5° *Action cholagogue.* — D'autres purgatifs enfin ne paraissent agir que d'une manière indirecte par leur action sur le foie; les uns favorisant l'évacuation plus complète du contenu de la vésicule biliaire constituent les cholagogues proprement dits; d'autres sont des cholérétiques, c'est-à-dire qu'ils provoquent une véritable hypersécrétion biliaire des cellules hépatiques.

Classant les purgatifs d'après leur mode d'action, et les effets qu'ils produisent, RICHAUD et HAZARD (48) distinguent d'abord les purgatifs des laxatifs; les laxatifs amènent « sans coliques et sans diarrhée l'exonération intestinale », tandis que les purgatifs « amènent rapidement plusieurs selles molles ou liquides souvent accompagnées de coliques »; les laxatifs ont souvent une simple action mécanique (graines de lin, gélose).

Les purgatifs peuvent être classés de la manière suivante:

1° Les purgatifs salins (sulfates de sodium et de magnésium) et huileux agissant à la fois par osmose et provoquant une hypersécrétion intestinale.

SALVANET (50) a bien montré que l'huile de ricin agit localement par action irritante du ricinoléate de sodium sur

la muqueuse intestinale, laquelle provoque une sécrétion de mucus « qui vient protéger l'épithélium intestinal et entrave son pouvoir résorbant ».

VALETTE (63) a émis l'hypothèse que cette action sur la muqueuse est due à une modification de ses constituants lipidiques et en particulier de la lécithine qui est effectivement rendue hydrosoluble au pH de l'intestin en présence de ricinoléate de sodium.

2° Les purgatifs cathartiques ou anthraquinoniques agiraient en augmentant la sécrétion intestinale et en produisant en outre l'exagération des mouvements péristaltiques. Nous ne discuterons pas ici de ce mode d'action, qui est précisément le but de notre étude.

3° Les purgatifs drastiques provoquent une irritation intense du tube digestif surtout au niveau du côlon; leur emploi permet d'obtenir des selles liquides, nombreuses, abondantes; ils sont employés autant comme dérivatifs que comme purgatifs. On range en particulier dans ce groupe les Convolvulacées purgatives: Jalap, Turbith, Scammonée. Leur action peut être expliquée, d'après VALETTE (64), par un effet sur les constituants lipidiques des cellules de la muqueuse.

4° Enfin parmi les purgatifs cholagogues on groupe des médicaments de nature très différente comme le Boldo et le calomel, dont l'action est d'ailleurs très discutée.

D'autres classifications générales des purgatifs ont été proposées par ZUNZ (68) et TIFFENEAU (59) entre autres. Elles diffèrent peu de celles que nous venons de reproduire.

§ II. — Les purgatifs anthraquinoniques

On réunit sous le nom de purgatifs anthraquinoniques plusieurs drogues qui présentent toutes les caractères suivants:

1° Elles renferment des principes chimiques dérivés du noyau anthraquinone.

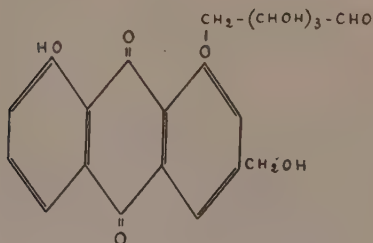
2° Elles donnent la réaction de BORNTRAGER, caractéristique des oxyméthylanthraquinones ou émodynes. Voici, d'après LEBEAU (34), la façon de pratiquer cette réaction:

la drogue pulvérisée est traitée par la benzine qui dissout les composés oxyméthylanthraquinoniques en donnant une coloration jaune; si à la solution benzénique on ajoute de l'ammoniaque, celle-ci se colore en rouge cerise. Cette réaction peut n'être positive qu'après hydrolyse acide des glucosides qui libèrent de l'émodyne; elle est à la base de dosages colorimétriques.

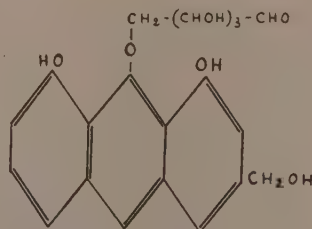
Les principales drogues anthraquinoniques utilisées comme purgatifs en médecine humaine sont: la souche rhyzomateuse de rhubarbe dite de Chine, le suc d'Aloès, les écorces de Bourdaine et de Cascara, les fruits du Nerprun, les feuilles et les follicules du Séné. Dans toutes ces drogues on a découvert soit une émodyne à l'état libre, soit des glucosides dédoublables en un sucre et une émodyne.

Ainsi GILSON (23) a isolé de la rhubarbe un complexe glucosidique, la rhéopurgarine qui serait formé de quatre glucosides distincts; dont deux ont été obtenus cristallisés: la chrysophanéine dédoublable en glucose et acide chrysophanique (1-8dioxy 3méthylanthraquinone), et la rhéochrysine donnant du glucose et de la rhéochysidine; les 2 autres glucosides fournissent par dédoublement de la frangula-émodyne et de la rhéine. Le suc d'Aloès des Barbades contient des glucosides anthraquinoniques étudiés en particulier par LÉGER (35), la barbaloine et l'isobarbaloine capables de donner par dédoublement de l'aloé-émodyne.

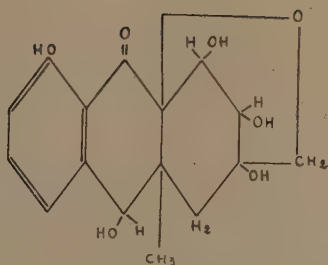
Plusieurs formules de constitution ont été proposées par différents auteurs pour représenter la structure moléculaire de l'aloïne. Nous les reproduisons ci-dessous. D'après les travaux récents de ZINN (67), l'aloïne ne serait plus considérée comme un pentoside mais comme un glucoside d'hexose.



Aloïne d'après LÉGER (1903)
J. phar. Chim., **17**, 52.

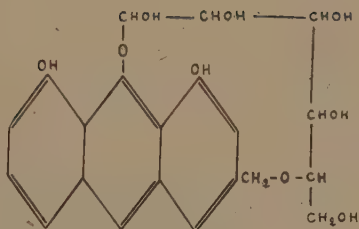


Aloïne d'après HAUSER (1931)
Phar. Acta Helv., **6**, 79.



Aloïne

d'après CAHN et SIMONSEN (1932)
J. chem. soc. London, 2573.



Aloïne d'après W. ZINN
Diss. Zurich, 1945.

L'écorce de Bourdaine renferme plusieurs glucosides, entre autres le franguloside pouvant libérer la frangula-émordine. Ce franguloside proviendrait lui-même de la glucofranguline.

Dans l'écorce de Cascara existent des glucosides, parmi lesquels la rhamnétine, qui fournissent par dédoublement de l'émordine.

La rhamnoxanthine du Nerprun serait identique au franguloside de la Bourdaine.

La frangula-émordine qui peut être extraite de la Bourdaine est identique à l'émordine du Nerprun, du Cascara et de la Rhubarbe: c'est la trioxy 1-6-8 méthyl 3-anthraquinone qui se présente en petits cristaux orangés, P.F. 254°.

L'aloé-émordine, identique à l'émordine du Séné, serait la dioxy 1-8 méthylol 3-anthraquinone. P.F. 224°. Ces deux émordines peuvent être différenciés par des réactions colorées.

Contrairement aux conclusions de LÉGER, certains auteurs affirment que l'aloïne et d'autres glucosides anthraquinoniques donnent par dédoublement des dérivés de l'anthranol et que l'anthraquinone n'apparaît que par oxydation ultérieure de la fraction aglucone.

Le fait que l'on retrouve dans toutes les drogues anthraquinoniques des principes chimiques possédant un noyau commun, celui de l'anthracène, et des fonctions semblables, fonctions quinones, a orienté les pharmacologistes vers des recherches destinées à déterminer si le pouvoir purgatif

était dû au noyau ou aux fonctions qui y sont greffées; or l'expérience a montré que d'autres corps comme la benzoquinone, la naphthoquinone et des produits renfermant des fonctions quinones sont doués de propriétés purgatives.

On a voulu également rattacher à la fonction quinone le pouvoir purgatif de certains composés qui, comme la phthaléine du phénol peuvent exister à l'état de composé quinonique, mais cette assertion est contredite par les travaux de HITATI (32) d'après lesquels l'action de ce corps serait due à sa décomposition dans l'intestin avec mise en liberté du phénol, irritant local de la muqueuse.

D'autre part, des oxyanthraquinones ont été préparées par synthèse. Il existe de nombreux isomères de ces composés: tous ne sont pas doués de propriétés purgatives; c'est ainsi que parmi les dioxyanthraquinones, l'alizarine (dérivé 1-2) n'est pas purgative, tandis que la xanthopurpurine (dérivé 1-3) et la chrysazine (dérivé 1-8) sont purgatives.

Le but de notre travail n'était pas d'approfondir la composition chimique, en général fort complexe, des drogues anthraquinoniques, mais d'élucider le mécanisme intime de leur action purgative, en particulier en faisant l'étude pharmacodynamique de la frangula-émodyne et de l'aléo-émodyne, principes définis que l'on retrouve dans un certain nombre de ces drogues.

Avant d'exposer les travaux antérieurs sur cette question, puis le résultat de nos travaux personnels, nous allons passer en revue les différentes techniques permettant d'étudier l'action des purgatifs.

CHAPITRE II

TECHNIQUES PHYSIOLOGIQUES APPLICABLES A L'ÉTUDE DES PURGATIFS

§ I. — Action des purgatifs chez l'animal intact

L'action purgative pouvant être définie comme l'émission de selles molles ou liquides en quantité supérieure à la normale, ce critère peut, à première vue, paraître facile à utiliser. Il suffit en effet d'administrer à un animal la substance à essayer, soit per os soit par voie parentérale et d'attendre un certain laps de temps pour observer s'il y a eu purgation. Plus l'émission sera précoce et les selles liquides, plus le pouvoir purgatif sera grand.

En réalité, des difficultés se présentent et il faut d'abord s'adresser à une espèce animale réceptive. Nous verrons justement pour les purgatifs anthraquinoniques que les auteurs ne sont pas toujours d'accord sur cette question de sensibilité des différentes espèces. C'est qu'en effet on n'obtient pas toujours des résultats parfaitement nets; l'émission de selles d'une consistance seulement plus molle que la normale est pour certains un critère suffisant de l'action purgative, de même la seule augmentation de la quantité de fèces éliminées sans changement de consistance. De toute façon il faudra, comme il est de règle en physiologie, opérer sur un certain nombre d'animaux à la fois et s'entourer des précautions nécessaires pour éliminer les causes d'erreur. STRAUB et GEBHARDT (56) et plus récemment GEIGER (22) ont donné à ce sujet d'utiles précisions dans l'utilisation des souris comme animaux d'expérience, en particulier pour l'étude du Séné. On utilise des souris blan-

ches adultes (20-24 gr.), mâles de préférence. La température au cours de l'essai doit être de 20 ° au minimum, le froid provoquant souvent de la diarrhée. On retient pour les expériences que les sujets présentant des crottes dures, et dans ce but il importe de donner à ces animaux une nourriture étudiée, consistant en aliments secs. D'après ces auteurs, il ne faut pas mettre les animaux à jeun. Pour observer les résultats de l'expérience, chaque animal est isolé dans un bocal de verre dont le fond est recouvert de plusieurs épaisseurs de papier filtré protégées par un fin treillage de fil de fer. L'observation est poursuivie 12 heures et l'on considérera comme essai positif l'émission pendant ce laps de temps, de selles pâteuses et tachant le papier en brun par imbibition. Lorsque l'administration de la substance à essayer est faite par voie orale, il ne faudra pas faire ingérer un volume de liquide trop considérable.

Une autre méthode a été indiquée par LÆWE et FAURE (37); elle met en œuvre un nombre important d'animaux, ce qui permet d'établir des moyennes, mais elle exige le sacrifice des souris employées. On leur fait absorber en même temps que le purgatif à essayer un mélange de charbon et d'encre de Chine. Après un temps donné, on prélève le tube digestif et mesure l'étendue colorée. On opère de même avec des animaux témoins qui ne reçoivent pas de purgatif, mais seulement le mélange colorant. La longueur du segment coloré, en rapport avec la rapidité du transit intestinal, dépend de la valeur de la drogue étudiée.

L'observation des animaux aux rayons X permet également de très utiles observations; on peut suivre ainsi l'action du purgatif sur les mouvements de l'intestin et le temps de séjour du bol fécal dans les différents segments intestinaux, ce qui situe le point d'attaque du produit essayé. L'inconvénient de cette méthode réside dans la difficulté de lire les images, et l'emploi d'animaux de taille suffisante: chien et chat par exemple, à l'exclusion des rats et des souris. CANNON (10) un des premiers, étudia à l'aide des rayons X les mouvements intestinaux et MAGNUS (40) a appliqué cette méthode pour mettre en évidence l'action du Séné.

§ II. — Recherches sur l'animal opéré

Une des premières méthodes employées pour mesurer l'augmentation du péristaltisme intestinal sous l'influence des purgatifs, est celle de HESS (30); elle consiste à introduire dans l'intestin d'un chien, à l'aide d'une fistule stomacale, un petit ballon de caoutchouc relié à un tuyau portant une graduation en centimètres. On peut employer un tuyau double: le tube intérieur est en communication avec le ballon, le tube extérieur permet l'introduction directe du purgatif dans l'intestin. Les mouvements péristaltiques font avancer plus ou moins rapidement le ballon d'une longueur que l'on peut mesurer à l'aide de la graduation du tube. D'autre part, en appliquant à l'extrémité libre du tuyau un poids qui arrête la progression du ballon, on peut évaluer la force des contractions.

Une autre technique intéressante est celle qui utilise la fistule de THIRY (60). On opère en général sur un chien; une portion de l'intestin grêle est sectionnée et l'une de ses extrémités ligaturée tandis que l'autre est abouchée à une ouverture pratiquée à travers la paroi. (Dans la technique de VELLA, les deux extrémités sont abouchées à la peau). Par ailleurs on rétablit la continuité du grêle en suturant les deux extrémités coupées. Après cicatrisation (7 à 14 jours), l'animal est prêt. On peut alors mettre en évidence les actions à distance exercées par les purgatifs par voie nerveuse ou humorale; en effet le segment isolé conserve intacts ses vaisseaux sanguins et ses nerfs. Pour les mesures, on introduit dans la lumière du segment un doigtier de caoutchouc rempli d'eau, et relié par l'intermédiaire d'un flacon pression à un tambour inscripteur; on peut ainsi enregistrer les changements de volume du doigtier dus aux contractions intestinales. On peut également par cette technique observer l'action à distance d'un purgatif sur la sécrétion du suc intestinal.

Enfin il faut ranger parmi les procédés d'investigation sur l'animal opéré, l'utilisation de la « fenêtre abdominale ». Il s'agit, comme l'a fait LENZ (36), sur le Chat pour étudier les purgatifs anthraquinoniques, de rempla-

cer la paroi abdominale par une plaque de cellulöid, à travers laquelle on observe les mouvements intestinaux. Même en opérant aseptiquement, on note un grand nombre d'insuccès, et cette méthode ne permet pas d'enregistrer autrement que par cinématographie les phénomènes qui se produisent.

§ III. — Recherches sur l'animal anesthésié

Nous venons de voir que l'étude des purgatifs chez l'animal opéré permet de recueillir d'utiles renseignements; mais il faut en général s'adresser à des animaux assez gros et les préparer assez longuement à l'avance. L'utilisation d'animaux anesthésiés permet la mise en œuvre de plusieurs techniques pour étudier le péristaltisme intestinal et la résorption. Mais la question se pose au préalable de l'influence que peuvent exercer les anesthésiques sur les phénomènes qu'il s'agit d'observer.

En anesthésiant un animal immédiatement après lui avoir fait absorber un purgatif, on aura une première idée de cette influence chez l'animal intact.

Ainsi SALVANET (50) a montré que chez le Rat, l'éther administré par inhalation, le somnifène, le chloral et l'uréthane injectés par voie péritonéale, entravent considérablement le péristaltisme intestinal: l'action purgative de l'huile de ricin ne se produit pas. CARLSON (11) avait conclu dans le même sens en étudiant l'action du chloroforme et de l'éther.

Par contre l'anesthésie ne semble pas influencer la résorption intestinale. SALVANET (50) l'avait observé avec l'huile d'olive (rat anesthésié au somnifène). ANDREW, DAVIDSON et GARRY (1) ont étudié la résorption de l'eau dans le côlon du Rat anesthésié à l'uréthane sans que l'anesthésique ait paru apporter quelque trouble à ce phénomène.

Malgré ces réserves, de nombreuses techniques ont été proposées qui utilisent l'animal anesthésié pour l'étude des purgatifs. L'une d'elle utilise une méthode d'enregistrement analogue à celle que nous avons citée chez le Chien (fistule de THIRY-VELLA); après laparatomie de l'animal,

une anse intestinale est isolée entre deux ligatures; on y introduit un petit ballon plein d'eau, relié par l'intermédiaire d'un flacon pression à un tambour inscripteur; il est ainsi possible d'enregistrer les contractions péristaltiques du segment isolé.

STRAUB et VIAUD (53) s'inspirant des travaux de TRENDLENBURG (61) sur l'intestin isolé, ont utilisé le cobaye anesthésié à l'uréthane. Après laparotomie, un segment intestinal est isolé entre deux ligatures; à l'extrémité cœcale du segment (s'il s'agit de l'intestin grêle) est insérée une canule reliée à un manomètre par un tuyau de caoutchouc épais, canule et tube renfermant une certaine quantité de liquide physiologique; ce dispositif permet l'enregistrement des contractions péristaltiques. Sur le trajet du tuyau de caoutchouc est interposée une seringue qui permet de maintenir constante la pression exercée par le liquide du manomètre. En effet l'expérience a montré qu'une certaine pression (4 à 8 cm d'eau pour le Cobaye) est nécessaire pour que l'intestin présente des contractions normales. Nous avons pu expliquer une technique analogue à l'étude de la résorption chez le Rat anesthésié.

TRENDELENBURG (61) a enregistré les mouvements pendulaires de l'intestin *in situ*. Il opère sur des animaux assez gros (Lapin ou Cobaye); l'animal anesthésié étant étendu sur le dos, on insère dans la paroi abdominale un anneau métallique, maintenu par un support vertical. Une anse intestinale est fixée par deux fils au bord du cylindre de verre maintenu dans l'anneau. Un troisième fil passé dans la paroi de l'anse, au milieu du segment et relié à un style inscripteur permet l'enregistrement des mouvements pendulaires. La cavité abdominale et le cylindre sont remplis de liquide de RINGER.

Pour l'étude de la résorption *in situ*, on peut utiliser des techniques très simples, comme celle qui consiste à injecter dans un segment ligaturé d'intestin, à l'aide d'une seringue précise et d'une aiguille très fine, un certain volume de liquide; on referme la paroi intestinale, puis on mesure au bout d'un certain temps, la quantité de liquide non résorbé. On peut aussi de cette manière étudier la résorption d'une

substance susceptible d'être dosée, en lavant soigneusement à la fin de l'expérience le segment intestinal qui a reçu le produit à essayer, et en dosant le produit sur la totalité du liquide ainsi recueilli. Enfin STRAUB et TRIENDL(54) ont utilisé chez le Chat anesthésié une technique d'étude de la résorption par perfusion directe à travers le gros intestin; nous avons utilisé cette méthode en expérimentant sur le Rat et nous en donnerons plus loin les détails.

§ IV. — Recherches sur l'intestin isolé

On sait qu'il est facile de maintenir assez longtemps en survie un organe séparé d'un animal en respectant certaines conditions: utilisation d'un liquide nutritif artificiel de composition appropriée, maintenu à une température convenable, aération du liquide où est plongé l'organe. On peut alors observer et même enregistrer les réactions de l'organe à l'action de diverses substances.

Cette méthode, d'un usage courant, a été reprise par MAGNUS (39) pour l'intestin. L'animal approprié (rat, cobaye, lapin ou chat) étant sacrifié, on prélève le plus rapidement possible une anse intestinale qu'on immerge dans un bain de Tyrode oxygéné et maintenu dans un thermostat à 37°. On peut sur le même segment étudier à la fois les mouvements pendulaires et péristaltiques; le segment placé horizontalement, est attaché par une extrémité à un support fixe, l'autre étant reliée par un fil passant sur une petite poulie à un style qui inscrit les mouvements pendulaires. D'autre part, au milieu du segment, dans la paroi musculaire est fixé un fil qui, relié à un autre style, permet d'enregistrer les contractions péristaltiques. Lorsqu'on désire observer seulement les mouvements pendulaires, on peut plus commodément installer le segment intestinal en position verticale dans le bain, l'extrémité supérieure reliée directement par un fil à un style inscripteur.

Une variante de ce procédé a été utilisée par TRENDLENBURG (61); elle consiste à opérer sur un segment intestinal isolé, maintenu dans un liquide nutritif, mais en outre rempli de liquide sous une certaine pression. Le segment étant en position verticale et son extrémité supérieure re-

liée à un style inscripteur, on peut inscrire ainsi les mouvements pendulaires; l'autre extrémité est fixée sur un tube de verre relié à la partie inférieure d'un flacon rempli de liquide nutritif. Une certaine pression est réalisée à la partie supérieure du flacon, où arrive un tube souple portant sur son parcours un tube en T, raccordé à une seringue permettant de comprimer l'air. Les contractions péristaltiques, par l'intermédiaire du liquide du flacon, compriment l'air retenu dans le tube: on pourra donc les enregistrer, en plaçant un tambour inscripteur à l'extrémité libre de ce tube.

Tous ces procédés s'éloignent sensiblement des conditions physiologiques puisqu'ils ne respectent par l'innervation extrinsèque de l'intestin et suppriment l'irrigation sanguine; toutefois ils sont d'un emploi facile, et permettent justement d'étudier l'action locale directe d'un purgatif à l'abri de l'influence nerveuse extrinsèque.

GLÉNARD (25), pour se rapprocher des conditions physiologiques, a étudié plusieurs purgatifs sur l'intestin « perfusé ». Il opère sur le Lapin; l'animal étant sacrifié, on choisit un segment intestinal assez grand dans le grêle, on recherche la ramification de l'artère mésentérique qui irrigue le segment et on y introduit une fine canule de verre, le plus haut possible; on sectionne la veine mésentérique. L'anse intestinale prélevée ainsi avec tout le territoire irrigué, est placée dans un bain de sérum physiologique, à 38°. La canule artérielle reçoit d'un réservoir spécial où est maintenue une pression identique pendant toute l'expérience, du liquide nutritif à 37°, oxygéné. Le sang restant dans les vaisseaux ayant été chassé, le liquide de perfusion irrigue l'intestin et est rejeté par la veine mésentérique dans le bain. Ainsi on obtient de très fortes contractions intestinales que GLÉNARD a pu cinématographier. On peut munir les extrémités du segment isolé de canules pour introduire directement dans la lumière intestinale tel produit à étudier.

La même technique de perfusion a été appliquée par GLÉNARD (25) à l'animal anesthésié: toute l'innervation de l'intestin est alors respectée et le liquide de perfusion élimine l'anesthésique.

CHAPITRE III

LES PURGATIFS ANTHRAQUINONIQUES

Au seuil de ce chapitre, consacré à l'exposé des travaux déjà réalisés sur les purgatifs anthraquinoniques, nous exposerons les raisons qui nous ont conduit à limiter notre travail à l'étude de quelques-uns de ces purgatifs. La plupart des auteurs qui se sont intéressés à cette question, ont étudié l'action physiologique des drogues végétales ou de leurs préparations galéniques sans aborder l'examen des principes actifs chimiquement définis. Il n'est pas étonnant que les résultats des titrages physiologiques effectués sur de tels produits ne concordent pas avec les dosages chimiques des composés anthraquinoniques qu'ils contiennent, ces dosages au surplus étant généralement exprimés en émodyne; or l'action pharmacodynamique de l'émodyne, comme nous le verrons, n'est pas la même que celle des glucosides dont elle provient par dédoublement.

Ces considérations nous ont conduit à étudier d'une part le Séné, drogue dont l'action ne peut guère être attribuée qu'à des composés de l'anthraquinone, et d'autre part des produits purs, en particulier frangula-émodyne, aloé-émodyne et aloïne (barbaloïne).

Passant donc en revue les travaux qui se rapportent à notre sujet, tel que nous venons de le délimiter, nous grouperons d'abord les études antérieures aux travaux de STRAUB et de ses collaborateurs qui marquent vraiment un « tournant » dans nos connaissances sur la pharmacodynamie des drogues à anthraquinones et furent publiés à partir de 1933.

§ I. — Travaux antérieurs aux études de Straub

Les recherches sur les purgatifs anthraquinoniques effectuées jusqu'en 1924, sont résumées par MAGNUS dans le Traité de Pharmacologie expérimentale de HEFFTER (29). Nous nous inspirerons en partie de cette mise au point pour exposer les travaux antérieurs à cette publication, en insistant particulièrement sur les recherches ayant pour objet d'expliquer le mode d'action des dérivés anthraquinoniques.

Action par voie orale. — L'absorption des anthraquinoniques par l'intestin peut être admise lorsqu'on retrouve ces composés éliminés dans l'urine après administration per os. On recherche ces composés dans l'urine par la réaction de BORNTAGER, avant hydrolyse pour l'émodine libre, après hydrolyse pour les glucosides.

Dans le cas d'administration par voie orale, les auteurs n'ont pas toujours retrouvé de dérivés anthraquinoniques dans l'urine. Ainsi DITTRICH (17) a obtenu une réaction positive dans les matières fécales d'un chat ayant absorbé 0 gr. 50 d'aloïne; l'administration de 1 gr. de produit fait apparaître de plus une réaction positive dans l'urine.

PIETSCH (46) a observé chez le Lapin, après administration de 1 gr. d'un extrait de Cascara Sagrada (péristaltine) une forte coloration jaune de l'urine.

L'élimination des anthraquinoniques se ferait sous forme de dérivés glycirioniques.

HAGENA (27) n'a pas réussi à obtenir une réaction de BORNTAGER positive dans l'urine des chiens après administration orale de ce même extrait, alors que cette réaction devient positive après injection intraveineuse de 5 gr. du produit.

En 1927, FÜHNER et de Dios FERNANDEZ (20) ont déterminé la dose purgative pour la Souris de divers produits anthraquinoniques naturels ou synthétiques.

Parmi les glucosides, la glucofranguline de la Bourdaine est plus active que la franguline et que la drogue dont elle est extraite; la dose active serait chez l'homme de

50 mg. Par contre la rhéopurgarine n'agirait pas plus chez l'homme à la dose de 0 gr. 50 que la même quantité de Rhubarbe; chez la Souris, les doses actives seraient de 5-10 mg pour la Rhubarbe et 2-4 mg pour la rhéopurgarine. La Souris serait insensible à l'action du chrysophanol (15 mg) et de la frangula-émodyne (12 mg), à l'encontre du Chat et du Chien. Chez le Chat, l'aloé-émodyne agirait à la dose de 0 gr. 20 et le chrysophanol à la dose de 0 gr. 50. L'aloé-émodyne est active chez l'homme à la dose de 80 mg, la frangula-émodyne à la dose de 100 mg. Parmi les anthraquinoniques de synthèse, citons la chrysazine ou istizine (dioxy 1-8 anthraquinone) active chez la Souris (1-3 mg), le Chat (0 g. 50) et l'homme (0 g. 20 à 0 g. 30); la xanthopurpurine (dioxy 1-3 anthraquinone) inactive chez la Souris serait active chez le Rat; l'alizarine (dérivé 1-2) n'est pas purgative. L'anthragallol (trioxy 1-2-3 anthraquinone), la purpurine (dérivé 1-2-4) et la flavopurpurine (dérivé 1-2-6) inactifs chez la Souris seraient actifs chez le Chat. Par contre l'anthrapurpurine (trioxy 1-2-7 anthraquinone) est active chez la Souris (5 mg) et le Chat (0 g. 1 à 0 gr. 3); son dérivé est utilisé en thérapeutique sous le nom de purgatine.

Action par voie sous-cutanée. — D'après HEFFTER (29), l'aloïne serait active par voie sous-cutanée chez l'homme, le Chien, le Cheval; chez le Lapin, l'action serait douteuse. HAGENA (27) n'a observé qu'une néphrite chez un lapin ayant reçu une injection de 1 gr. d'extrait de Cascara.

Action par voie intra-veineuse. — BAEUMKER (3) a purgé par cette voie un chien de 9 kg 500 avec 0 gr. 10 de frangula-émodyne. Chez un lapin, dont la cavité abdominale avait été ouverte, l'injection de 0 gr. 03-0 gr. 05 de ce corps a été suivie de fortes contractions péristaltiques de l'intestin et surtout du côlon.

Chez le Chien, HAGENA (27) a observé l'effet purgatif par voie intra-veineuse avec 1 gr. d'extrait de Cascara.

D'après BALSTER (4), l'injection sous-cutanée d'aloïne au Chien, au Chat et à l'homme fait apparaître cette subs-

tance dans les matières fécales, et en quantité plus faible dans l'urine.

Action par voie rectale. — D'une façon générale, les auteurs admettent que les composés anthraquinoniques actifs par voie orale le sont aussi, mais beaucoup plus rapidement, par voie rectale. HILLER (31) a observé un effet purgatif chez l'homme après une heure avec 0 gr. 10 à 0 gr. 20 d'aloïne.

Action sur la sécrétion intestinale. — La majorité des auteurs estiment que les purgatifs anthraquinoniques n'ont pas d'action sur la sécrétion intestinale. Citons à cet égard les expériences de THIRY (60) faites sur un chien porteur d'une fistule intestinale, où cet auteur a utilisé le Séné; celles de BRIEGER (7) réalisées en ligaturant chez le Chien une anse intestinale destinée à recevoir le purgatif, enfin celles de FLEMMING (19) et de BAEUMKER (3) effectuées sur l'intestin grêle et le côlon du Lapin.

Cependant certains auteurs notent une stimulation de la sécrétion intestinale, sous l'action des dérivés anthraquinoniques. MAC CALLUM (38) aurait observé une telle action avec la Rhubarbe et la Bourdaine. Chez le Lapin, CARNOT et GLÉNARD (12) utilisant la technique, que nous avons décrite, de l'intestin perfusé du Lapin, ont observé cette action sous l'influence du Séné.

Action de la bile. — Les expériences de STADELMANN (52) sur le chien porteur d'une fistule biliaire permanente ont montré que la bile n'influence pas l'action purgative des composés anthraquinoniques.

CUBES (14) avait prétendu au contraire que l'action de l'Aloès ne pouvait avoir lieu qu'en présence de la bile.

ESSLEMONT (18) a étudié la pharmacologie de l'Aloès par le procédé de la fistule de VELLA chez le Chien. L'aloé-émodyne serait active en présence de bile alors que la barbaloïne serait inactive. L'aloïne ne serait donc active par voie orale qu'après décomposition en aloé-émodyne sous l'influence du suc intestinal.

Action toxique. — D'après STRAUCH (58) l'aloïne à

forte dose produirait chez le Lapin une hyperémie du duodénum et du jéjunum, sans effet purgatif préalable, après des injections sous-cutanées journalières de 0 gr. 40. Par voie orale, la même dose répétée a provoqué une hémorragie de l'estomac, ainsi qu'une hyperémie et une hémorragie de l'intestin. BRANDENBURG (6) a confirmé ces résultats.

Selon BAEUMKER (3), la substance irritante qui passe dans les décoctions et préparations de l'écorce fraîche de Bourdaine cause un rougissement et un gonflement de la muqueuse intestinale. Par contre ROMANO (49) n'a pas trouvé de lésions histologiques de la muqueuse intestinale chez le Chien, après administration d'une forte dose de Cascara Sagrada.

Action sur le rein. — COHN (13) a constaté que l'aloïne à doses répétées cause chez le Lapin une néphrite avec albuminurie. Il s'agit d'une néphrite par élimination : les urines colorées en jaune, ainsi que les cellules tubulaires.

D'après STRAUCH (58) l'injection sous-cutanée quotidienne de 0 gr. 10 d'aloïne au Lapin cause une néphrite chronique qui aboutit après 30 à 40 jours à la mort de l'animal. La dose de 0 gr. 40 cause la mort après 8 jours environ.

Action sur l'utérus. — De fortes doses d'aloès seraient capables de stimuler de façon dangereuse les hémorragies menstruelles chez la femme, et pourraient même avoir une action abortive. PROCHNOW (47) a obtenu une très forte contraction de l'utérus de Cobaye isolé, par addition de 0 gr. 025-0 gr. 05 d'aloïne à un bain de 90 cm³.

Essais sur l'intestin isolé. — HAGENA (27) a essayé la « péristaltine » sur un intestin entier de Cobaye isolé, placé dans une solution de chlorure de sodium : avec 5 cm³ d'une solution à 15 % de ce produit il a observé des contractions du côlon ; avec 10-20 cm³ des contractions plus violentes ; avec 30 cm³ il observe une contraction permanente du côlon puis du cœcum, avec émission de fèces ; l'intestin grêle lui-même se contracterait d'une façon permanente.

MEISSNER (41) a constaté que les extraits de Bourdaine et de Séné abaissent le tonus et inhibent les contractions de l'intestin isolé du Lapin.

MAC-CALLUM (38), après injection intra-veineuse d'extrait de Cascara Sagrada ou de Rhubarbe à un lapin, a observé sur l'intestin une fois isolé, l'apparition de très fortes contractions.

GORDONOFF (26) a montré que l'extrait de rhubarbe paralyse l'intestin isolé, mais que la « sennatine » élève le tonus; l'extrait de Cascara aurait un effet inconstant. Il n'y a pas pour cet auteur d'effet synergique entre les différents purgatifs anthraquinoniques naturels et synthétiques

Mécanisme de l'action. — L'ancienne explication de l'effet purgatif des drogues à anthraquinones donnée par BUCHHEIM (8) est toujours valable: l'action purgative se produit après un délai assez long (8 à 12 h. en général) et amène souvent après des selles molles, des selles liquides; les ténesmes et coliques parfois observés peuvent faire défaut; enfin l'action purgative se produit uniquement sur le côlon.

En 1908 MAGNUS (40) entreprit une série d'expériences sur le Chat sous contrôle des rayons X. Il observa tout d'abord que l'infusion de Séné à 10 % purge les animaux nourris à la viande et non ceux qui ont absorbé de la purée de pomme de terre.

Un chat, après avoir absorbé un repas de viande additionné de sous-nitrate de bismuth reçoit par une sonde œsophagienne, 5 à 10 minutes après, 20 cm³ d'infusion de Séné à 10 %. Cette infusion excite les mouvements de l'estomac et de l'intestin grêle; cependant on n'observe pas de diminution du temps de passage du bol alimentaire dans le grêle. Par contre l'action purgative se produit dès que le chyle renfermant le Séné parvient dans le côlon; il y a augmentation des mouvements péristaltiques et suppression des mouvements antipéristaltiques. L'infusion de Séné à 10 % agit encore à la dose de 10 cm³ mais pas à la dose de 5 cm³.

MAGNUS a constaté en outre que l'action du Séné n'est

pas d'origine centrale mais qu'elle se déclanche dans la paroi du côlon. En effet, l'action purgative se produit encore chez un chien, après section de la moelle au-dessus de la région lombaire.

MEYER-BETZ et GEBHARDT (42) ont étudié dans les mêmes conditions l'effet de l'infusion de Séné sur l'homme avec contrôle aux rayons X. Ces auteurs sont arrivés à la même conclusion que MAGNUS: l'action se produit uniquement à l'arrivée du Séné dans le gros intestin, se manifestant surtout sur le côlon transverse, par une augmentation des mouvements péristaltiques et des mouvements des bosselures. Cet effet se produit même après absorption d'un repas de féculents. D'autre part, les mêmes auteurs ont étudié chez l'homme l'extrait d'Aloès. Ils ont constaté que l'action de cette préparation porte électivement sur le côlon, comme dans le cas du Séné. Ces expériences localisent donc bien l'action du Séné, mais ne donnent aucun renseignement sur son mécanisme intime.

Les travaux de GLÉNARD (1913) et de SANDSTRÖM (1927) sur l'intestin isolé, ainsi que les observations de LENZ (1924) faites sur le Chat par le moyen d'une fenêtre abdominale permirent à ces auteurs de donner une explication de l'action purgative des anthraquinoniques.

GLÉNARD (25) a étudié l'action de divers purgatifs sur l'intestin grêle perfusé du Lapin. Dans le cas des préparations de Séné, il a constaté qu'en introduisant dans l'intestin une infusion faiblement concentrée (1/100), les mouvements restent normaux de forme, mais sont seulement augmentés de vitesse, de force et d'efficacité; avec une infusion plus concentrée (1/10), on voit apparaître des formes anormales de contraction, en bagues, en cordes ou en invaginations. Pour GLÉNARD, le Séné est non seulement un excitant musculaire mais un lymphagogue: sous son influence la visibilité du réseau lymphatique qui entoure les vaisseaux est augmentée.

L'Aloès, expérimenté dans les mêmes conditions, serait susceptible de réveiller les mouvements d'un intestin rendu atone par passage d'eau chloroformée dans ses vaisseaux. GLÉNARD a montré aussi qu'un animal soumis avant sa

mort à l'action du Séné est hypersensibilisé. Un lapin ayant reçu 20 cm³ d'infusion de Séné à 20 % est sacrifié 1/2 heure après. Les anses intestinales apparaissent rouges, et les vaisseaux mésentériques dilatés. Dès qu'on installe la perfusion, on constate que les contractions sont plus marquées; la moindre excitation exagère les mouvements, et cette hypersensibilité persiste 2 heures après le début de l'expérience.

Enfin CARNOT et GLÉNARD (12) ont constaté que le sérum d'un animal traité par le Séné exerce une action péristaltogène sur l'intestin perfusé d'un autre animal. Ces auteurs pensent que le Séné au contact de différents organes et de la muqueuse digestive en particulier, provoque la formation de substances péristaltogènes qui passeraient dans la circulation. Ces substances, par l'amplitude des contractions et la durée de l'hyperexcitation qu'elles provoquent, seraient des « hormones péristaltiques » d'origine physiologique, tout à fait différentes des principes anthraquinoniques du Séné.

SANDSTROM (51) a étudié l'action de l'Aloès sur l'intestin isolé du Lapin, et a observé, dans ces conditions une élévation durable du tonus, susceptible d'être obtenue plusieurs fois de suite sur un même segment. L'extrait d'Aloès inhibe sur l'intestin isolé l'effet moteur habituel de l'arécoline, de la pilocarpine et de l'acétylcholine: cette action est réversible après lavage. Par contre, l'action inhibitrice de l'adrénaline serait affaiblie, et sa durée un peu raccourcie par l'Aloès, à des doses semblables.

Toutefois à des doses variant de 0 cm³, 5 à 0 cm³ 8, d'une solution d'extrait à 10 %, l'Aloès provoque également sur l'intestin un fort affaiblissement des effets moteurs d'origine musculaire qu'engendre 0 cm³ 1 d'une solution de chlorure de baryum à 1 %; il s'ensuit que la parésie musculaire ainsi constatée, est susceptible d'expliquer l'inhibition des excitants parasympathiques. De ses recherches, STANDSTRÖM conclut que l'Aloès possède une certaine affinité pour les organes terminaux du système nerveux parasympathique, non seulement dans l'intestin, mais aussi dans le cœur et l'utérus.

LENZ (36) a utilisé comme méthode d'observation chez le Chat, la technique de la « fenêtre abdominale colique » que nous avons décrite plus haut. D'après ses résultats, le Lapin semble réfractaire aux anthraquinoniques et le Chien ne répond pas facilement à leur action; le Chat au contraire donne des résultats constants.

De ses essais avec l'infusion de Séné et la « sennatine » (extrait aqueux pauvre en résines), LENZ conclut que les anthraquinoniques ne semblent pas exercer d'excito-sécrétion aux doses habituelles; par inhibition de la stagnation dans le côlon, ils entravent la déshydratation des selles. Il note comme caractéristique de leur action l'accroissement du péristaltisme intestinal et l'hyperémie.

Par ingestion de 0 gr. 60 de frangula-émodyne, LENZ n'a obtenu chez le Chat qu'un faible effet purgatif 50 heures seulement après. L'action porte surtout sur le côlon, mais il faut que le contact entre l'émodyne et la muqueuse se prolonge pendant 48 heures, pour que l'irritation soit suffisante pour amener la défécation. Dans aucune phase de l'action de l'émodyne, les mouvements antipéristaltiques ne sont supprimés; les périodes antipéristaltiques sont mêmes plus fréquentes; mais les mouvements propulseurs l'emportent. L'émodyne agirait accessoirement sur le grêle. LENZ a constaté par contre que le Séné faisait disparaître complètement l'antipéristaltisme; son action serait assez semblable à celle de la pilocarpine, parasymphomimétique, avec cette différence que les mouvements provoqués par cet alcaloïde sont mal coordonnés et d'allure spasmodique.

En administrant des purgatifs anthraquinoniques en lavements, LENZ a observé des actions semblables, à doses un peu plus faibles que par voie orale.

Les conclusions de LENZ sont les suivantes: le Séné a son point d'attaque dans la muqueuse colique où il provoque une irritation sensitive (son effet est inhibé par action préalable d'un anesthésique local: cocaïne, anesthésine); cette irritation déclenche un réflexe péristaltogène local, à point de départ situé dans le plexus d'AUERBACH: ce réflexe est bien coordonné, alors que la pilocarpine, qui atta-

que directement le système nerveux moteur, fait apparaître des troubles de coordination du péristaltisme.

§ II. — Travaux de Straub et travaux récents

STRAUB et TRIENDL (54) ont entrepris une série de recherches sur l'action du Séné, en utilisant chez le Chat une technique de perfusion du côlon *in situ*, qui permet de mesurer à la fois les variations de la motricité intestinale et le degré de résorption du liquide qui irrigue l'intestin. L'animal est anesthésié au mélange chloralose-uréthane et après laparotomie, on isole par deux ligatures une anse du gros intestin. Celle-ci reçoit par l'extrémité cœcale, une canule reliée à un vase de DEWAR contenant du liquide de Tyrode à 37°. Le liquide s'écoule par siphonage du vase de DEWAR vers l'intestin; un système de soupape permet le passage dans ce seul sens. Une autre canule fixée au bout anal assure l'écoulement du liquide qui a parcouru l'anse intestinale; l'extrémité supérieure du tube d'écoulement est située à une hauteur très légèrement supérieure au niveau du liquide dans le vase de DEWAR. Ce sont donc les contractions intestinales qui feront écouler plus ou moins de liquide. Celui-ci est recueilli dans un tube gradué, sorte de manomètre muni d'un flotteur supportant un style inscripteur. Chaque contraction péristaltique s'inscrira donc sur le tracé par une brusque montée, que suivra un palier lorsque l'intestin sera au repos.

Par pesée du liquide contenu dans la fiole de Dewar avant et après l'expérience, on peut évaluer la quantité de liquide écoulé; on pèse d'autre part le liquide contenu dans le manomètre et l'on en déduit la quantité qui a été résorbée. Nous appellerons désormais la méthode de STRAUB, technique de « l'intestin irrigué » pour la distinguer de celle de GLÉNARD sur l'intestin isolé dont nous avons parlé plus haut et que cet auteur a appelé technique de l'« intestin perfusé ».

STRAUB et TRIENDL (55) ont utilisé cette méthode pour étudier l'action de l'infusion de Séné administrée soit à la sonde gastrique trois heures avant le début de l'expérience,

soit directement par perfusion de la lumière d'une anse du gros intestin. Après administration orale d'infusion de Séné, les auteurs ont constaté que la résorption de l'eau est ralentie dans le côlon, ce qui augmente son activité. Cette résorption diminue avec la quantité de Séné ingérée jusqu'à annulation complète. Par perfusion de l'infusion à travers le gros intestin, il se produit un ralentissement de la résorption avec de faibles contractions. Dans les deux cas l'activité motrice de l'intestin est augmentée d'une manière considérable. Par administration orale, 10 cm³ d'une infusion de Séné à 10 % sont actifs; par perfusion intestinale le même effet est produit avec une infusion à 1/10.000 soit 1.000 fois moins concentrée.

Ces premiers résultats étant acquis, STRAUB et GEBHARDT (56) cherchèrent à isoler les principes actifs du Séné et à doser leur activité en déterminant pour chacun d'eux la dose minimum purgative chez la souris blanche, après administration à la sonde gastrique. Pour l'infusion de Séné celle-ci est de 0 cm³ 03 d'infusion à 10 % (unité-souris). La dose purgative de feuilles de Séné pour l'homme est d'environ 2 gr. soit 700 U.S.

Après avoir éliminé à l'éther de pétrole, graisses, résines et chlorophylle, puis à l'éther éthylique un peu d'émodine libre, STRAUB et GEBHARDT retirèrent d'un extrait aqueux de Séné neutralisé, 50 % d'un produit peu actif soluble dans l'éthanol, puis deux composés glucosidiques: d'une part une fraction soluble dans l'eau et le méthanol représentant 50 à 60 % de l'activité totale; d'autre part, une fraction soluble seulement dans l'eau, représentant 20 % de l'activité totale. Ces deux produits glucosidiques donnent par dédoublement de l'anthranol puis de l'émodine. Le premier est très difficilement hydrolysable (par chauffage prolongé avec de l'acide chlorhydrique dilué); il serait actif chez l'homme à la dose de 0 gr. 10. Le second s'hydrolyse à froid à pH 6,4. D'après STRAUB l'infusion de Séné à 10 % renferme par gramme de feuilles environ 0 mg. 8 d'émodine libre, 0 mg. 8 d'émodine provenant des glucosides facilement hydrolysables et 5 mg provenant des glucosides difficilement hydrolysables.

A la suite de ces travaux, GEBHARDT (21) étudia la destinée des glucosides du Séné après leur passage dans l'organisme, en particulier des glucosides difficilement hydrolysables. D'après cet auteur, après administration des glucosides du Séné par voie orale au Chat, on retrouve dans l'urine des glucosides ainsi que de l'émodyne à l'état de combinaison; il en est de même lorsqu'ils ont été administrés par voie intra-veineuse. L'émodyne injectée par cette même voie chez l'homme et le Chat se retrouve dans l'urine, en grande partie sous forme de sulfoconjugués.

TRIENDL (62) a recherché si les glucosides du Séné pouvaient subir dans l'organisme un dédoublement fermentaire. Il fit agir sur ces composés des pulpes d'organes, du sang et des ferments isolés pour étudier leur capacité de dédoublement et parvint aux conclusions suivantes: les glucosides difficilement hydrolysables du Séné sont hydrolysés par les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon ainsi que par le foie du Chat et du Chien avec libération d'émodyne; ce dédoublement peut être réalisé aussi par l'émulsine. Les glucosides difficilement hydrolysables sont des β glucosides et l'hydrolyse par la β glucosidase serait suivie d'une oxydation fermentaire qui transformerait l'anthranol en anthraquinone.

STRAUB et TRIENDL (57) reprirent leur technique de l'« intestin irrigué » du Chat, *in situ*, pour étudier où avait lieu le dédoublement des glucosides du Séné et quelle était l'action propre de ces glucosides ainsi que celle de l'émodyne (frangula-émodyne). Utilisant comme test l'accroissement des mouvements péristaltiques et la diminution de la résorption dans le côlon par la technique de l'intestin irrigué, STRAUB a constaté que l'infusion de Séné injectée dans l'intestin grêle séparé du côlon par une ligature agit sur ce dernier, les produits actifs disparaissant peu à peu de l'intestin grêle où ils ont été injectés. L'infusion de Séné agit de même par voie parentérale. Après administration orale l'action se manifeste au bout de 4 heures; ce délai est réduit à 2 heures après administration par voie intramusculaire, et à 40 minutes par voie intra-veineuse. On obtient des résultats parallèles avec les glucosides, dont

l'activité est proportionnelle à leur teneur en émodine. Les glucosides difficilement hydrolysables n'ont pas d'action sur les mouvements pendulaires. Ils présentent la période de latence la plus longue.

L'émodine sous forme de sel de sodium active le péristaltisme du côlon par voie intra-musculaire à la dose de 22 mg. Par voie intra-veineuse, elle provoque des spasmes et des vomissements. Sa période de latence est très courte : 30 minutes seulement.

STRAUB estimant que l'action particulière de l'émodine est due au fait qu'elle n'est plus liée aux glucosides, montra que son activité variait selon la façon dont on l'administrait : ainsi elle serait plus active dispersée dans de l'empois d'amidon et surtout en solution alcaline que délayée dans l'eau. Chez l'homme, 300 mg. d'émodine sont inactifs, mais la même dose dissoute dans la soude à 3% donne déjà après une heure des coliques intenses et des vomissements.

A la suite de ces différentes expériences, STRAUB (57) pense pouvoir expliquer ainsi l'action du Séné : la résorption des constituants actifs des feuilles du Séné se produit au niveau du grêle par voie sanguine. Pendant le temps de latence, des modifications chimiques des glucosides se produisent avec libération de l'anthranol et oxydation de ce dernier en anthraquinone. Ce dédoublement, d'après TRIENDL, serait de nature fermentaire ; c'est la combinaison sous forme de glucoside qui permet la solubilisation de l'anthraquinone et sa résorption ; l'anthraquinone serait la substance active. L'action véritable du Séné sur le gros intestin est une augmentation des mouvements péristaltiques sans action sur les mouvements pendulaires ; en même temps, la résorption de l'eau est ralentie dans le gros intestin. Cette action est liée aux glucosides difficilement hydrolysables. Pour STRAUB cet abaissement de la résorption n'est pas spécifique du Séné et n'est peut-être que la conséquence de l'augmentation du péristaltisme. Les glucosides facilement hydrolysables et l'émodine agissent à côté de l'exaltation du péristaltisme par une diminution des mouvements pendulaires et une élévation du tonus.

En 1940, OKADA (44) publie le résultat de ses recherches

consacrées également à l'étude du Séné. Contrairement à MAGNUS (40), LENZ (36) et STRAUB (55), mais en accord avec NASSE (43) et OKUDO (45) il conclut à l'action du Séné chez le Lapin. Il fait absorber le Séné sous forme d'extrait aqueux sec; avec 1 gr. la quantité de matières recueillies est très supérieure à la moyenne; les crottes sont plus grosses, plus molles, parfois liquides.

Les premières expériences de l'auteur japonais furent faites *in situ*. Elles montrèrent qu'une solution d'extrait de Séné injectée dans une anse du côlon provoque une accélération des mouvements péristaltiques, mais seulement après un temps de latence de 30 minutes. Le contenu de l'anse fut alors prélevé et injecté dans un segment voisin: les mêmes modifications se produisent en quelques secondes. Lorsque l'injection d'extrait de Séné est effectuée dans une anse isolée de l'intestin grêle, l'action se porte exclusivement sur le côlon après un délai d'une heure. La transformation des principes du Séné se produirait au niveau du côlon. En effet, si le segment de côlon en expérience a été lavé au préalable avec du liquide de Ringer, l'extrait reste inactif; si on ajoute à la solution d'extrait, du liquide intestinal et qu'on réinjecte ce mélange, il ne se produit rien pendant 30 minutes; mais après 60 minutes on observe une accélération considérable des mouvements. La transformation du Séné en produit actif serait donc due au liquide intestinal et non à l'intestin lui-même. Si dans l'expérience précédente, le suc du gros intestin est chauffé 10 minutes à 60°, l'extrait de Séné ne produit plus aucun effet, mais du suc chauffé ou du liquide de Tyrode additionné d'une culture de colibacille sur gélose sont capables d'activer les constituants du Séné.

D'après OKADA, une solution d'extrait de Séné additionnée de colibacille et maintenue à l'étuve à 37° pendant une heure donnerait une réaction de Borntrager positive; ce dédoublement pourrait donc avoir lieu sous l'influence de la flore intestinale du côlon. HITATI (32) avait émis la même hypothèse à propos de l'action purgative de la phénolphthaléine qui serait transformée par le colibacille en phénol, actif sur le gros intestin.

Les expériences d'OKADA sur l'intestin isolé semblent confirmer cette explication. La solution d'extrait de Séné agit sur le côlon après 30 minutes si elle a été injectée directement dans la lumière intestinale. Elle provoque également une accélération des mouvements et une élévation du tonus tant de l'intestin grêle que du côlon si elle est ajoutée au bain de Tyrode après avoir subi l'action fermentaire du suc du gros intestin. Elle agit encore sur l'intestin grêle ayant reçu auparavant de l'atropine. Par contre elle n'a plus d'action si l'on a ajouté du chlorure de magnésium dans le bain de Tyrode. En résumé, pour OKADA, les glucosides inactifs sur le côlon sont d'abord résorbés et ensuite décomposés par les microorganismes du côlon en oxyanthraquinones agissant immédiatement sur les plexus d'Auerbach et accélérant par là les mouvements péristaltiques. La purgation chez les autres animaux et chez l'homme pourrait avoir lieu par le même mécanisme.

Parmi les rares travaux de ces dernières années sur la pharmacodynamie des purgatifs, signalons une étude de HAZLETON (28) qui a constaté une augmentation durable de la sécrétion biliaire chez le Chien anesthésié après injection intra-veineuse d'Aloés et de Podophylle, un travail de BLICK, BERARDI et WOZAZEK (5) sur le mode d'action de la phénolphaltéïne: contrairement à HITATI (32) qui admet que cette action est due au phénol libéré dans le côlon (irritation de la muqueuse) ces auteurs considèrent la phénolphthaléïne comme agissant directement sur le muscle à la façon du baryum et de la pituitrine.

Enfin GIROUX et HAORAU (24) ont essayé de mettre au point un dosage biologique des purgatifs anthraquinoniques par la technique des mouvements pendulaires de l'intestin grêle isolé du Lapin. Ils ont constaté un arrêt des mouvements pendulaires pour des doses très variables de composés à diverses teneurs en oxyméthylanthraquinones, avec 4 mg. de frangula-émodyne pure en solution.

Nous venons de voir que les conclusions des auteurs qui ont étudié le mode d'action des purgatifs anthraquinoniques diffèrent par de nombreux points.

En raison de la sensibilité variable des animaux à ces drogues, MAGNUS, LENZ et STRAUB s'adressent exclusivement au Chat; MAGNUS n'opère même que sur des animaux nourris de viande; par contre OKADA a proposé une théorie de l'action du Séné uniquement d'après des expériences faites sur le Lapin, et GLÉNARD avait utilisé le même animal pour ses essais de perfusion intestinale en présence d'infusion de Séné.

Le même désaccord se retrouve en ce qui concerne certaines doses purgatives, en particulier celle de l'émودية. LENZ n'obtient chez le Chat qu'une faible action avec 0 gr. 60 d'émودية, alors que FÜHNER emploie une dose beaucoup plus faible.

Quant au mécanisme intime de l'action purgative, MAGNUS a bien mis en lumière que le Séné n'agissait que sur le côlon et sans intervention du système nerveux central; GLÉNARD attribue cette action à une excitation musculaire et au passage dans le sang de substances péristaltogènes. LENZ invoque une excitation nerveuse locale déclenchant un « réflexe péristaltogène ». STRAUB attribue l'action du Séné à la libération dans l'intestin grêle de l'anthranol, cette libération étant suivie d'une oxydation en oxyanthraquinone agissant électivement sur le côlon; cet auteur insiste d'autre part sur l'action des glucosides du Séné sur la résorption de l'eau au niveau du côlon.

OKADA enfin démontre la possibilité du dédoublement fermentaire des glucosides du Séné au niveau du côlon. Sur l'intestin isolé du Lapin, il note que l'infusion du Séné est inactive après action du chlorure de magnésium mais encore active après action de l'atropine.

Nous verrons dans quelle mesure ces différentes affirmations ont été confirmées par nos propres résultats expérimentaux.

CHAPITRE IV

POUVOIR PURGATIF DES COMPOSÉS ANTHRAQUINONIQUES ADMINISTRÉS PAR DIFFÉRENTES VOIES CHEZ DIFFÉRENTES ESPÈCES ANIMALES

Recherches personnelles

Nous avons vu, au chapitre précédent, que la plupart des auteurs ont utilisé le Chat comme animal d'étude des purgatifs anthraquinoniques: MAGNUS (40), LENZ (36) et STRAUB (54) affirment en effet que les herbivores, Cobaye et Lapin, sont insensibles à ces purgatifs. Par contre, GLÉNARD (25) et OKADA (44) ont réussi à mettre en évidence l'action du Séné chez le Lapin. FÜHNER et de DIOS FERNANDEZ (20) ont déterminé sur la Souris la dose purgative de nombreux produits anthraquinoniques.

Moins fragile que la Souris, et d'un emploi facile, le Rat nous a paru susceptible d'être utilisé avec profit pour notre étude. Nous avons donc cherché quelle était sa sensibilité à l'action du Séné, de l'aloïne et de l'émodine; accessoirement nous avons fait quelques essais chez d'autres animaux.

Chez les différents animaux utilisés, nous avons considéré comme effet purgatif certain, l'émission de selles nettement molles ou liquides.

§ I. — Action des composés anthraquinoniques chez le Rat

I. — ACTION PER OS

a) *Infusion de Séné*

Expérience n° 1. — Ce premier essai était destiné à déterminer la dose minimum purgative de l'infusion de Séné.

Nous avons utilisé un lot de 6 rats adultes (poids moyen 150 gr.). Chaque animal reçoit par une sonde gastrique une certaine quantité d'infusion de feuilles de Séné à 10 %, et on note le temps au bout duquel se produit l'effet purgatif.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Rat 1 : absorbe 0 cm³ 5 d'infusion de Séné à 10 % ;
purgé après 2 h. 30.

Rat 2 : absorbe 0 cm³ 5 d'infusion de Séné à 10 % ;
purgé après 2 h. 20.

Rat 3 : absorbe 1 cm³ d'infusion de Séné à 10 % ;
purgé après 2 h. 30.

Rat 4 : absorbe 1 cm³ 5 d'infusion de Séné à 10 % ;
purgé après 2 h. 40.

Rat 5 : absorbe 2 cm³ d'infusion de Séné à 10 % ;
purgé après 2 h. 30.

Rat 6 : absorbe 2 cm³ d'infusion de Séné à 10 % ;
purgé après 2 h. 20.

Nous avons pris soin de nous assurer que ces rats présentaient des selles normales avant l'essai.

Expérience n° 2. — Nous avons recommencé l'essai précédent, avec les rats du même lot, laissés une semaine au repos. Chaque animal reçoit une dose d'infusion de Séné égale à 0 cm³ 5 (infusion à 10 %).

Rat 1 : purgé après 2 h. 15.

Rat 2 : purgé après 2 h. 15.

Rat 3 : purgé après 2 h. 40.

Rat 4 : purgé après 2 h. 25.

Rat 5 : purgé après 2 h.

Rat 6 : purgé après 2 h. 50.

Lors d'expériences ultérieures, nous avons constaté qu'avec une dose d'infusion de Séné à 10 % inférieure à $0\text{ cm}^3\text{ 5}$, on n'obtenait pas d'action purgative.

A la suite de ces expériences, nous pouvons donc considérer que, chez le Rat, la dose minimum purgative est d'environ 0 gr. 05 de Séné. L'effet purgatif est obtenu 2 heures à 2 h. $1/2$ après l'absorption.

Nous avons vu que STRAUB (56) obtient une action purgative chez la Souris avec $0\text{ cm}^3\text{ 03}$ d'infusion de Séné à 10 %; à poids égal le Rat semble donc moins sensible que la Souris à l'action du Séné.

b) Aloïne

Expérience n° 3. — Cette expérience et les suivantes ont eu pour but de déterminer chez le Rat la dose purgative de l'aloïne pure (barbaloïne) employée en solution aqueuse.

Nous avons utilisé 2 lots d'animaux de 150 gr. environ.

Lot 1: 3 Rats reçoivent $0\text{ cm}^3\text{ 5}$ d'une solution à 10 % d'aloïne, soit 5 mg. Après 24 heures, on n'a pas constaté d'effet purgatif.

Lot 2: 3 Rats reçoivent 1 cm^3 de la même solution d'aloïne, soit 10 mg; ils ne sont pas purgés.

Dans les expériences suivantes (4 et 5) nous avons fait absorber à des Rats des doses croissantes d'aloïne; avec 20 mg. nous avons constaté chez 2 Rats sur 6 un faible effet purgatif (selles pâteuses) et avec 50 mg. nous avons obtenu le même résultat chez tous les animaux, mais sans jamais obtenir de selles liquides. D'après ces expériences, le Rat semble donc peu sensible à l'action de l'aloïne. Chez l'homme ce composé est utilisé comme laxatif à la dose de quelques centigrammes.

Devant ces résultats obtenus chez des Rats nourris presque exclusivement de grain, nous avons repris nos essais avec des animaux mis depuis plusieurs jours au régime carné mixte: viande fraîche et grain. Nous avons vu en effet précédemment que pour MAGNUS (40) et STRAUB (55) le Chat n'est sensible aux purgatifs anthraquinoniques, que

s'il est soumis au régime carné. Mais chez le Rat nous n'avons pu mettre en évidence cette influence du régime: l'aloïne n'a qu'un faible effet purgatif à la dose de 20 à 50 mg. quel que soit le régime alimentaire de l'animal.

Chez le Chat, l'aloïne semble également peu efficace: deux Chats nourris en partie de viande, n'ont pas été purgés après avoir absorbé 0 gr. 50 d'aloïne (expérience n° 6) en solution aqueuse, dose dix fois plus forte que celle utilisée chez l'homme.

c) *Emodine*

Expérience n° 7. — Nous avons recherché dans cette expérience si l'émodyne était purgative chez le Rat, par voie orale.

LENZ (36) n'a obtenu un effet purgatif chez le Chat qu'avec 0 gr. 60 d'émodyne; FÜHNER et de DIOS FERNANDEZ (20) ont indiqué que la Souris est insensible à la frangula-émodyne (12 mg.) tandis que le Chat est purgé par 0 gr. 20 d'aloé-émodyne. D'après les mêmes auteurs l'aloé-émodyne est active chez l'homme à la dose de 80 mg. et la frangula-émodyne à la dose de 100 mg.

Pour notre essai, nous avons utilisé de la frangula-émodyne extraite du *Polygonum cuspidatum* (1).

4 Rats reçoivent chacun 0 mg. 5 d'émodyne en solution dans la soude N/200; aucun n'est purgé. La dose purgative d'infusion de Séné que nous avons établie chez le Rat, correspond, d'après les travaux de STRAUB et TRIENDL (57) à 0 mg. 35 d'émodyne totale. La frangula-émodyne est donc inactive chez le Rat, du moins à la faible dose qui correspond à la dose active du Séné.

Ultérieurement nous n'avons pu obtenir d'effet purgatif chez le Rat avec 2 mg. d'aloé-émodyne en solution alcaline.

STRAUB et TRIENDL (57) indiquent que la Souris est purgée par 1 mg. de frangula-émodyne en solution alcaline, alors qu'il faudrait 5 mg. du même produit simplement délayé dans l'eau pour obtenir le même résultat. Ces auteurs pensent que pour être efficace l'émodyne doit être

(1) Ce produit nous a été fourni par M. le Professeur JANOT, auquel nous adressons nos remerciements respectueux.

administrée sous une forme soluble. Pourtant au pH de l'estomac, l'émodyne est certainement précipitée de sa solution alcaline. Nous n'avons pas réussi d'autre part à solubiliser l'émodyne, par une solution de cholate de sodium, ni par de la bile de chien fraîchement recueillie (expérience n° 8); nous avons signalé précédemment qu'ESSLEMONT (18) avait utilisé dans ses expériences sur le Chien, l'aloé-émodyne et l'aloïne, en présence de bile.

II. — ACTION PAR VOIE PARENTÉRALE

Chez le Rat nous n'avons pu, par cette voie, mettre en évidence l'action purgative des dérivés anthraquinoniques. Nous avons utilisé successivement: le Séné à la dose de 1 cm³ d'infusion à 10 % en injections sous-cutanées et intra-musculaire, l'aloïne en solution aqueuse à la dose de 0 gr. 5 par voie sous-cutanée, et la frangula-émodyne en solution alcaline à la dose de 1 mg., par voie sous-cutanée également.

STRAUB et TRIENDL (55), utilisant chez le Chat leur technique de l'« intestin irrigué », ont mis en évidence l'action des glucosides du Séné par voie intra-musculaire; par la même voie la frangula-émodyne en solution alcaline n'agirait qu'à la dose de 22 mg.

III. — ACTION PAR VOIE RECTALE

Chez le Rat (expérience n° 9) l'infusion de Séné agit par voie rectale à la même dose que per os: 0 cm³5 d'infusion à 10 % mais plus rapidement, après un délai de 1 heure environ. Le fait qu'il existe un temps de latence même lorsque l'infusion de Séné est introduite directement dans le gros intestin paraît appuyer la théorie selon laquelle l'action du Séné n'aurait lieu qu'après dédoublement des composés glucosidiques.

§ II. — Action des composés anthraquinoniques chez le Cobaye et le Lapin

Nous avons essayé chez le Cobaye et le Lapin d'obtenir un effet purgatif avec différents composés anthraquinoniques.

Par voie orale (expérience n° 10) le Cobaye et le Lapin sont légèrement purgés sous l'action du Séné: la dose active est de 15 cm³ d'infusion à 5 %, soit 0 g. 75 de Séné chez le Cobaye, et de 50 cm³ de la même infusion, soit 2 gr. 50 de Séné, chez le Lapin.

Il convient de noter également que nous n'avons retrouvé que des traces d'émodyne (sous forme libre ou combiné) dans les urines des cobayes et des lapins auxquels nous avons administré de l'infusion de Séné per os. Chez ces animaux, la résorption des composés anthraquinoniques par l'intestin grêle serait donc très faible, ce qui pourrait expliquer qu'ils soient peu sensibles à ces purgatifs.

Il faut remarquer que, chez ces animaux, nous n'avons jamais obtenu de selles diarrhéiques, mais seulement des selles molles, émises en quantité supérieure à la normale.

Nous avons pu constater également une faible action purgative de l'aloïne chez le Cobaye et chez le Lapin, à la dose de 0 gr.07 pour le premier et 0 gr. 25 pour le second.

Par voie rectale, le Cobaye semble peu sensible à l'action du Séné: nous avons obtenu un léger effet purgatif avec 15 cm³ d'infusion à 5 %; 10 cm³ étaient complètement inactifs (expérience n° 11).

Par voie sous-cutanée nous n'avons pu mettre en évidence, chez le Cobaye et le Lapin, l'action purgative de l'aloïne (expérience n° 12) à la dose de 0 gr. 10.

Par voie intra-veineuse: nous avons étudié chez le Lapin l'action de l'aloïne et de la frangula-émodyne. A la dose de 0 gr. 10 l'aloïne est inactive; elle est éliminée dans les urines sans avoir été décomposée (absence d'émodyne libre). La frangula-émodyne en solution alcaline (N/200) est inactive à la dose de 0 gr.05: on en retrouve une partie dans les urines (expérience n° 13).

De cette première série de recherches, nous pouvons conclure que le Rat est sensible per os à l'action du Séné, peu sensible par cette voie à l'aloïne et à la frangula-émodyne. Sa sensibilité à ces purgatifs par voie sous-cutanée n'a pu être établie.

Le Cobaye et le Lapin semblent moins sensibles que le Rat à l'action des composés anthraquinoniques.

CHAPITRE V

INFLUENCE DES COMPOSÉS ANTHRAQUINONIQUES SUR LA RÉSORPTION DE L'EAU AU NIVEAU DU GROS INTESTIN

Nous avons vu que STRAUB et TRIENDL (55), par leurs expériences sur le Chat, ont mis en évidence le fait que l'infusion de Séné et les glucosides difficilement hydrolysables de cette drogue, agissent sur le gros intestin, en diminuant la résorption de l'eau et en accélérant le péristaltisme, ce deuxième phénomène pouvant être la cause ou la conséquence du premier.

Il nous a paru intéressant de vérifier ces faits en choisissant comme animal d'expérience, le Rat, plus rarement le Cobaye, dont la sensibilité aux anthraquinoniques est discutée. Pour cela nous avons utilisé l'infusion de Séné, l'aloïne et l'émodyne.

Accessoirement nous avons tenté de mettre en évidence l'action sur la résorption en opérant sur l'intestin isolé, et enfin nous avons recherché si l'émodyne pouvait influencer la résorption non seulement de l'eau, mais encore de substances dissoutes comme le glucose.

§ I. — Résorption de l'eau chez l'animal in situ sans perfusion

Nous avons utilisé dans nos premières expériences sur la résorption, une technique simple, que nous pourrions qualifier de statique par opposition à la technique de l'intestin perfusé ou « irrigué » de STRAUB.

Technique. L'animal, presque toujours un Rat, est anesthésié par injection intrapéritonéale d'une solution à 10 %

d'uréthane, à raison de 1 gr. d'uréthane par kilo d'animal. Il est nécessaire d'opérer sur l'animal à jeun depuis 24 heures pour éviter la présence de matières en trop grande abondance dans le côlon.

Après laparotomie médiane, on pose 2 ligatures sur le gros intestin, l'une au bout anal, l'autre le plus près possible du cœcum. Deux ouvertures sont pratiquées dans l'intestin près de ces ligatures. On évacue à ce moment par l'une d'elles les matières fécales qui ont subsisté à ce niveau, en pressant l'intestin de proche en proche vers l'anus et le plus doucement possible, pour ne pas le traumatiser. Une petite canule de verre est introduite et fixée dans l'extrémité cœcale du côlon; à cette canule est abouché un tube de caoutchouc épais à travers lequel on fera les injections nécessaires, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille fine; le tube de caoutchouc est obturé par un morceau de baguette de verre. A l'extrémité anale du côlon, est introduit un tube de verre coudé à angle droit; la portion verticale de ce tube est graduée en $1/20^{\circ}$ de cm^3 . L'extrémité supérieure de ce tube gradué, est reliée à un tambour de Marey, ce qui permet d'inscrire sur un cylindre enregistreur les contractions péristaltiques de l'intestin. Ce dispositif mis en place, on referme la cavité abdominale.

Au début de l'expérience, on remplit le gros intestin d'eau ou de solution de Tyrode, à 37° , par injection à travers le tube de caoutchouc fixé à l'extrémité cœcale.

L'eau distillée pouvant, d'après les essais de DENNIS (16) léser la muqueuse intestinale, nous avons, après quelques expériences, abandonné son emploi pour utiliser le liquide de Tyrode (1).

Nous n'avons pas trouvé de différence appréciable entre la vitesse de résorption de l'eau et celle du Tyrode.

Pour se rapprocher des conditions physiologiques, il est nécessaire que l'intestin soit soumis à une certaine pression, ce que l'on réalise au début de l'expérience, en

(1) Solution de Tyrode utilisée:

Chlorure de sodium .. 9 gr.

Chlorure de potassium 0 gr. 42

Chlorure de calcium

desséché 0 gr. 12

Chlorure de magnésium 0 gr. 005

Bicarbonate de sodium 0 gr. 50

Glucose 0 gr. 50

Eau distillée q. s. pour 1 litre.

réglant le niveau du liquide à environ 9 cm. au-dessus de celui de l'intestin. L'intestin résorbe plus ou moins vite le liquide dont on l'a rempli; on note de 5 en 5 minutes les variations du niveau du liquide sur l'échelle graduée, jusqu'à ce que celui-ci soit descendu à 1 cm. au dessus du niveau de l'intestin. On calcule la quantité de liquide résorbé pendant ce temps.

Les substances à essayer sont ensuite introduites par la canule cœcale, et le niveau primitif rétabli avant d'effectuer de nouvelles mesures.

Voici à titre d'exemple, les détails d'un essai avec l'infusion de Séné.

Expérience n° 15. Rat mâle de 170 gr., anesthésié à l'uréthane à 14 h. 30.

L'animal est préparé selon la technique que nous venons de décrire. Le gros intestin est rempli d'eau distillée, et l'on note de 5 en 5 minutes les hauteurs du liquide dans la canule reliée au tambour inscripteur.

I. — Eau distillée à 37° :

15 h. 20	0 cm ³ 60
15 h. 25	0 cm ³ 55
15 h. 30	0 cm ³ 48
15 h. 35	0 cm ³ 39
15 h. 40	0 cm ³ 36
15 h. 45	0 cm ³ 32
15 h. 50	0 cm ³ 27
15 h. 55	0 cm ³ 20
16 h.	0 cm ³ 17
16 h. 05	0 cm ³ 13
16 h. 06	0 cm ³ 12

En 46 minutes la portion utilisée du gros intestin a donc résorbé . 0 cm³ 48, ce qui par heure représenterait 0 cm³ 62.

II. — On injecte par la canule cœcale 0 cm³ 5 d'infusion de Séné à 1 % et on complète avec de l'eau distillée au niveau primitif.

16 h. 15	0 cm ³ 63
16 h. 20	0 cm ³ 60
16 h. 25	0 cm ³ 60
16 h. 30	0 cm ³ 58
16 h. 35	0 cm ³ 57

16 h. 40	0 cm ³ 52
16 h. 45	0 cm ³ 48
16 h. 50	0 cm ³ 45
16 h. 55	0 cm ³ 42
17 h.	0 cm ³ 39
17 h. 05	0 cm ³ 37
17 h. 10	0 cm ³ 33
17 h. 15	0 cm ³ 26
17 h. 20	0 cm ³ 24
17 h. 30	0 cm ³ 20

En présence de Séné, le gros intestin n'a résorbé que 0 cm³ 43 en 75 minutes, soit 0 cm³ 34 par heure. La résorption est donc diminuée de 45 % par rapport à celle de l'eau distillée.

III. — On injecte à nouveau dans le gros intestin 0 cm³ 5 d'infusion de Séné à 10 %.

17 h. 35	0 cm ³ 60
17 h. 40	0 cm ³ 60
17 h. 45	0 cm ³ 60
17 h. 50	0 cm ³ 60
17 h. 55	0 cm ³ 56
18 h.	0 cm ³ 56
18 h. 05	0 cm ³ 53
18 h. 10	0 cm ³ 50
18 h. 15	0 cm ³ 49
18 h. 20	0 cm ³ 49

En présence d'une quantité plus forte de Séné, le gros intestin n'a résorbé que 0 cm³ 14 en 45 minutes, soit 0 cm³ 19 par heure. La résorption est donc diminuée de 69 % par rapport à celle de l'eau distillée.

Abordons maintenant les résultats des expériences effectuées dans le but d'établir l'influence de l'infusion de Séné, de l'aloïne et de l'émodine sur la résorption. Presque toujours nous avons mesuré la résorption dans le côlon, puisque les anthraquinoniques agissent à ce niveau. Cependant par comparaison nous avons effectué quelques essais sur l'intestin grêle en opérant sur une portion de jéjunum de 5 cm. de longueur environ, et en suivant la même technique que pour le gros intestin.

Nous avons éliminé de nos résultats les essais où la résorption initiale en présence d'eau ou de solution de Tyrode était anormalement faible.

I. — INFLUENCE DE L'INFUSION DE SÉNÉ

Le tableau suivant (tableau I) qui résume nos expériences à ce sujet montre que l'infusion de Séné entrave la résorption de l'eau dans le côlon du Rat et semble inactive chez le Cobaye. Il n'y a pas de temps de latence entre l'injection de l'infusion dans le côlon et son action. La dose seuil chez le Rat adulte, dont le côlon à l'état de tonicité mesure en moyenne 5 cm., est d'environ 0 cm³ 5 d'infusion de Séné à 0,5 %.

Dans l'intestin grêle, dans les mêmes conditions, le Séné n'a pas d'influence sensible sur la résorption.

II. — INFLUENCE DE L'ALOÏNE

Avec l'aloïne pure cristallisée (barbaloïne) utilisée en solution, nous n'avons obtenu que des résultats assez contradictoires, rapportés dans le tableau II dont il semble difficile de tirer des conclusions.

A la dose de 50 γ, l'aloïne a entraîné une diminution de la résorption de l'eau dans 3 essais (expériences n^{os} 21, 22 et 23) mais s'est montré inactive dans deux autres (expériences n^{os} 23 et 25).

III. — INFLUENCE DE L'ALÉO-ÉMODINE

Devant les difficultés d'obtenir de l'aloé-émodine pure par oxydation de l'aloïne à l'aide du bioxyde de sodium (méthode de LÉGER (35)), nous avons préparé ce composé par contact prolongé à froid de l'aloïne avec l'alcool éthylique acidifié par l'acide chlorhydrique, selon la méthode de JOWETT et POTTER (33). Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans le toluène. P. F. : 220° au tube capillaire. On utilise cette émodine en solution alcaline : 2 mg. d'aloé-émodine sont dissous au moyen de 0 cm³ 10 de solution de soude N/10; on complète à 20 cm³ et dilue ensuite suivant le besoin avec de la solution de Tyrode; le pH de la solution obtenue est de 7, 4 environ.

Nous avons pu mettre en évidence, ainsi que le résume

TABLEAU I *Influence de l'infusion du Séné sur*

Expé- riences	Animal	Organe et liquide de comparaison	Quantité et titre de l'infusion de Séné injectée
N° 14	Rat	gros intestin eau distillée	0 cm ³ 5 à 1 % 0 cm ³ 5 à 2 % 0 cm ³ 5 à 10 %
N° 15	Rat	gros intestin eau distillée	0 cm ³ 5 à 1 % 0 cm ³ 5 à 10 %
N° 16	Rat	gros intestin eau distillée	0 cm ³ 5 à 0,5 % 0 cm ³ 5 à 1 %
N° 17	Rat	gros intestin eau distillée	0 cm ³ 5 à 0,5 % 0 cm ³ 5 à 1 %
N° 18	Rat	intestin grêle eau distillée	0 cm ³ 5 à 1 % 0 cm ³ 5 à 10 %
N° 19	Cobaye	gros intestin Tyrode	2 cm ³ à 2 %

TABLEAU II *Influence de l'aloïne sur la*

Expé- riences	Animal	Organe et liquide de comparaison	Quantité d'aloïne injectée
N° 20	Rat	gros intestin eau distillée	5 γ 10 γ 50 γ
N° 21	Rat	gros intestin eau distillée	5 γ 10 γ 50 γ
N° 22	Rat	gros intestin solution de Tyrode	50 γ
N° 23	Rat	gros intestin solution de Tyrode	50 γ
N° 24	Rat	gros intestin solution de Tyrode	50 γ
N° 25	Rat	gros intestin solution de Tyrode	50 γ

la résorption de l'eau dans l'intestin, in situ

Résorption	Contractions péristaltiques		Observations
	Fréquence	Amplitude	
—	—	—	—
diminuée de 23,7 %	un peu augmentée	augmentée	
diminuée de 32,5 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 40 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 45 %	augmentée	augmentée	
diminuée de 69 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 10 %	augmentée	augmentée	
diminuée de 33 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 14 %	augmentée	augmentée	
diminuée de 20 %	— id. —	— id. —	
inchangée	inchangée	inchangée	Contractions faibles
diminuée de 6 %	— id. —	— id. —	
lég ^t diminuée	Contractions non enregistrées		

résorption de l'eau dans l'intestin in situ

Résorption	Contractions péristaltiques		Observations
	Fréquence	Amplitude	
—	—	—	—
augmentée de 10 %	peu changée	peu changée	action réversible après lavage au Tyrode
augmentée de 8 %	augmentée	augmentée	
augmentée de 56 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 32 %	peu changée	peu changée	peu de contractions
diminuée de 52 %	lég ^t augmentée	lég ^t augmentée	
diminuée de 45 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 50 %	lég ^t augmentée	égale	action réversible après lavage au Tyrode
égale	augmentée	égale	résorption lente avec le Tyrode seul
presque nulle	égale	augmentée	action réversible après lavage au Tyrode
égale	augmentée	égale	après lavage résorption presque nulle

le tableau III, l'action très nette de l'aloé-émodyne qui diminue la résorption de l'eau dans le côlon du Rat à la dose de 5 γ, alors qu'elle semble avoir peu d'action sur le côlon du Cobaye à la dose de 20 γ; chez le Rat, nos trois expériences furent concordantes, montrant sous l'influence de l'aloé-émodyne une diminution de la résorption pouvant aller jusqu'à l'arrêt complet de cette fonction.

TABLEAU III

Influence de l'aloé-émodyne en solution alcaline sur la résorption de l'eau dans l'intestin in situ

Expé- riences	Animal	Organe et liquide de comparaison	Quantité d'aloé-émodyne injectée	Résorption
N° 26	Rat	gros intestin solution de Tyrode	aloé-émodyne 5 γ	diminués de 52 %
N° 27	Rat	gros intestin solution de Tyrode	aloé-émodyne 5 γ	résorption presque nulle
N° 28	Rat	gros intestin solution de Tyrode	aloé-émodyne 5 γ	diminuée de 60 %
N° 29	Cobaye	gros intestin solution de Tyrode	aloé-émodyne 20 γ	légèrement diminuée

IV. — INFLUENCE DE LA FRANGULA-ÉMODYNE

Pour mettre en évidence l'influence de la frangula-émodyne sur la résorption dans le côlon de Rat, nous avons utilisé des échantillons d'émodyne pure cristallisée (P.F. 253°) obtenue par traitement de l'écorce du rhizome du *Polygonum cuspidatum*.

Nos essais furent effectués de la même façon qu'avec l'aloé-émodyne en utilisant la frangula-émodyne en solution alcaline. Dans 8 expériences sur 9, nous avons obtenu avec ce composé une diminution de la résorption de l'eau à des doses analogues à celles utilisées pour l'aloé-émodyne 1 à 10 γ, ainsi que le résume le tableau IV; l'action sur le gros intestin de Cobaye paraît nulle.

*Influence de la frangula-émordine en solution
dans le sérum sanguin*

Nous avons recherché l'influence sur la résorption dans le côlon du Rat, de la frangula-émordine utilisée en solution dans le sérum humain frais. En effet VALETTE (66) a remarqué que l'émordine et les autres oxyanthraquinones, substances insolubles dans l'eau, se dissolvent dans le sérum sanguin humain, dans une proportion qui varie de 8 à 80 milligrammes pour 100 cm³ suivant les dérivés étudiés. Cette solubilité résulte d'une combinaison du dérivé anthraquinonique avec la fraction albuminique du sérum.

Les deux essais que nous avons effectués avec la frangula-émordine en solution dans le sérum sanguin (expériences n^{os} 41 et 42) nous ont montré que sous cette forme son action sur la résorption semble identique à sa solution alcaline : diminution de la résorption de l'eau de 52 % et de 56 % à la dose de 10 γ. Nous avons pris la précaution de vérifier que l'injection dans le gros intestin, de sérum sanguin seul, ne modifie pas la résorption de l'eau.

V. — INFLUENCE DE L'ÉNÉRVATION

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de refaire des expériences analogues aux précédentes mais sur des rats dont on aurait énérvé au préalable le gros intestin. La technique employée est donc identique, mais avant de mesurer la résorption, on coupe les filets nerveux innervant le gros intestin en respectant soigneusement les vaisseaux. Malheureusement lors de nos essais chez le Rat, nous avons constaté qu'après énérvation, la résorption est à peu près nulle ; elle n'est plus alors influencée par addition ultérieure d'infusion de Séné ou d'émordine. Nous ne pouvons guère tirer de conclusion de ces expériences.

Nous avons alors cherché à utiliser le Chien, anesthésié au chloralose.

Expérience n^o 43. Chienne de 9 kilos anesthésiée au chloralose (0 gr. 10 par kilo). Après laparotomie, on isole entre deux ligatures un segment du gros intestin de 10 cm.

TABLEAU

Influence de la frangula-émordine en solution al

Expé- riences	Animal	Organe et liquide de comparaison	Quantité de fran- émordine inject
N° 30	Rat	gros intestin eau distillée	1 γ 5 γ 50 γ
N° 31	Rat	gros intestin eau distillée	1 γ 5 γ
N° 32	Rat	gros intestin Tyrode	1 γ
N° 33	Rat	gros intestin Tyrode	10 γ
N° 34	Rat	gros intestin Tyrode	5 γ 10 γ
N° 35	Rat	gros intestin Tyrode	1 γ 10 γ
N° 36	Rat	gros intestin Tyrode	1 γ 10 γ
N° 37	Rat	gros intestin Tyrode	1 γ
N° 38	Rat	gros intestin Tyrode	10 γ
N° 39	Rat	gros intestin Tyrode	10 γ
N° 40	Cobaye	gros intestin Tyrode	5 γ 25 γ

la résorption de l'eau dans l'intestin in situ

Résorptions	Contractions péristaltiques		Observations
	Fréquence	Amplitude	
—	—	—	—
diminuée de 13 %	peu changée	peu changée	
diminuée de 32 %	augmentée	augmentée	
diminuée de 64 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 48 %	augmentée	augmentée	
diminuée de 70 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 36 %			peu de contractions
diminuée de 26 %	inchangée	inchangée	
diminuée de 50 %	diminuée	diminuée	peu de contractions
diminuée de 20 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 6,5 %	augmentée	lég ^t augmentée	
diminuée de 40 %	— id. —	— id. —	
diminuée de 50 %	augmentée	augmentée	
de la résorption	— id. —		
diminuée de 16 %	augmentée	lég ^t augmentée	
diminuée de 30 %	égale	égale	après lavage résorption un peu plus rapide
diminuée de 35 %	augmentée	augmentée	après lavage résorption un peu plus rapide
peu changée	inchangée	inchangée	
peu changée	inchangée	inchangée	

et on le lave avec du sérum physiologique à 37°; on introduit une canule au bout cœcal et une autre au bout anal, se prolongeant par un tube vertical et jaugé, selon la technique déjà décrite chez le Rat. Le segment et les canules sont remplis de sérum physiologique à 37°; on mesure la résorption: celle-ci est de 4 cm³ de liquide en 55 minutes. On énerve le secteur correspondant à l'anse en expérience. On réinjecte du sérum physiologique par la canule cœcale; la résorption continue au même rythme. On injecte alors dans le segment intestinal 1 mg. de frangula-émodyne en solution alcaline: la résorption n'est pas diminuée.

Après avoir vidé le segment, on y injecte 20 cm³ d'infusion de Séné à 2 gr. 5 %: le rythme de la résorption reste inchangé.

Chez le Chien, il semble donc que le Séné et la frangula-émodyne sont sans action sur la résorption dans un segment énérvé du côlon.

§ II. — Résorption in situ dans le gros intestin de Rat irrigué

Après avoir étudié la résorption dans l'intestin lorsque le liquide qu'il renferme y demeure en permanence, nous avons pensé pouvoir observer le même phénomène, à l'aide d'une technique analogue à celle de STRAUB (54), dont nous avons parlé précédemment sous le nom de technique de l'intestin « irrigué ».

Principe. On réalise, chez un rat anesthésié à l'uréthane, une circulation de liquide dans un segment intestinal limité par deux ligatures, de façon que chaque contraction péristaltique expulse une certaine quantité de ce liquide, susceptible d'être mesurée.

En introduisant dans le liquide d'irrigation les composés anthraquinoniques à étudier, on peut mettre en évidence leur action sur le péristaltisme du gros intestin, dont l'accélération provoque un débit plus rapide du liquide. Pour mesurer dans ces conditions la résorption intestinale, il faudrait calculer la différence entre le poids du liquide d'injection mis en œuvre au début de l'expérience et celui

que l'on retrouve après avoir irrigué l'intestin. Il nous a paru que dans les conditions où nous opérons chez le Rat, dont le gros intestin résorbe environ $0\text{ cm}^3\text{ }5$ en 30 minutes, une telle mesure a trop de causes d'erreur pour pouvoir être effectuée avec profit. Nous avons donc cherché dans nos expériences à mettre seulement en évidence l'action de certains composés anthraquinoniques sur le péristaltisme du gros intestin du Rat.

Technique. Un vase de Dewar (D) est rempli d'une solution de Tyrode à 37° ; il est relié d'une part à l'extérieur pour que l'on puisse y introduire les substances à essayer, d'autre part par un tube de verre (T) faisant siphon, à l'extrémité cœcale du gros intestin du Rat (fig. 1). Avant

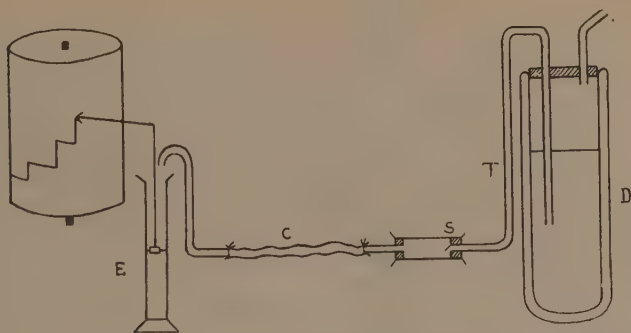


FIG. 1. — Schéma de l'appareil à « irrigation » de l'intestin in situ.

son abouchement au côlon, le tube d'arrivée est muni d'un système de soupape (S) qui empêche le reflux du liquide et établit un « sens unique » vers l'intestin. Cette soupape est constituée par une rondelle de caoutchouc souple fixée sur les trois quarts du pourtour de l'orifice du tube de verre. De l'extrémité anale du segment du côlon part un second tube de verre disposé de telle façon que son extrémité, coudée en U, soit à un niveau très légèrement supérieur à celui du liquide contenu dans le vase de Dewar.

Au début de l'expérience, on amorce l'écoulement du Tyrode en exerçant une pression dans le vase de Dewar. Du liquide s'écoule par l'extrémité du tube anal; on en mesure

le volume avec une éprouvette graduée (E) munie d'une tige sur flotteur de liège. Cette tige permet d'inscrire sur un cylindre enregistreur un tracé représentant le débit de l'intestin; ce débit n'est pas continu, mais s'effectue par paliers, suivant les contractions intestinales. Aussi le tracé présente-t-il un aspect « en escalier »; il s'élève d'autant plus rapidement que le débit est plus rapide, c'est-à-dire que les contractions intestinales sont plus fréquentes, et la résorption plus lente.

Après avoir effectué quelques essais témoins avec une solution de Tyrode, on y ajoute les substances à essayer et on refait un nouvel essai; il faut avoir soin au début de chaque expérience de remettre le liquide dans le vase de Dewar au même niveau; la pression du liquide réglée à 7 cm, baisse au cours de l'essai.

Résultats. Nous avons toujours utilisé des Rats adultes, à jeun depuis 24 heures, anesthésiés à l'uréthane et nous nous sommes assurés que le gros intestin ne renfermait plus de matières fécales avant de commencer l'expérience.

Nous avons d'abord cherché à mettre en évidence l'action de l'infusion de Séné.

Expérience n° 44

Ecoulement de la solution de Tyrode:

1^{er} essai: 15 cm³ en 27 minutes.

2^e essai: 15 cm³ en 25 minutes.

Infusion de Séné au 1/5.000°:

1^{er} essai: 15 cm³ en 11 minutes.

2^e essai: 15 cm³ en 9 minutes.

Débit environ trois fois plus rapide en présence de Séné.

Expérience n° 45

Ecoulement de la solution de Tyrode:

15 cm³ en 34 minutes.

Infusion de Séné au 1/10.000°.

15 cm³ en 20 minutes.

Débit environ 1/2 fois plus rapide en présence de Séné.

Expérience n° 46.

Ecoulement de la solution de Tyrode :

1^{er} essai : 15 cm³ en 18 minutes.

2^e essai : 15 cm³ en 23 minutes.

Infusion de Séné au 1/10.000^e.

1^{er} essai : 15 cm³ en 15 minutes.

2^e essai : 15 cm³ en 8 minutes.

Débit environ 2 fois plus rapide (moyenne).

Infusion de Séné au 1/5.000^e.

1^{er} essai : 15 cm³ en 5 minutes

2^e essai : 15 cm³ en 8 minutes.

Débit environ 3 fois plus rapide.

Expérience n° 47.

Ecoulement de la solution de Tyrode :

1^{er} essai : 5 cm³ en 25 minutes.

2^e essai : 15 cm³ en 35 minutes.

Infusion de Séné au 1/10.000^e.

1^{er} essai : 15 cm³ en 22 minutes.

2^e essai : 15 cm³ en 11 minutes.

3^e essai : 15 cm³ en 15 minutes.

Débit environ 2 fois plus rapide (moyenne).

Expérience n° 48.

Ecoulement de la solution de Tyrode :

1^{er} essai : 10 cm³ en 40 minutes.

2^e essai : 9 cm³ en 40 minutes.

Infusion de Séné au 1/10.000^e.

13 cm³ en 40 minutes.

Débit légèrement plus rapide.

Infusion de Séné au 1/5.000^e.

14 cm³ en 27 minutes.

Débit environ 2 fois plus rapide.

Il résulte de ces expériences que l'infusion de Séné accroît déjà chez le Rat le péristaltisme et le débit du côlon, dans les expériences d'irrigation de l'intestin *in situ*, à

la concentration de 1/10.000°. Chez le Rat, STRAUB (54) avait constaté une diminution de la résorption avec une infusion de Séné à la même concentration.

Suivant le même protocole, nous avons étudié l'action de l'aloïne pure en solution aqueuse, et de la frangula-émodyne en solution alcaline.

Trois expériences (49, 50 et 51) ont été effectuées avec une solution d'aloïne à 1/50.000° succédant à la solution de Tyrode. Dans deux essais l'aloïne s'est montrée active à cette concentration à peu près comme l'infusion de Séné; dans le troisième, son action fut nulle.

Trois expériences également ont été faites avec la frangula-émodyne (52, 53 et 54). Dans une seule, une solution à 0 mg. 5 dans 500 cm³ de Tyrode s'est montrée active; dans les deux autres, la même solution a été inactive.

Par la méthode d'irrigation intestinale, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence avec certitude une action sur le péristaltisme du côlon du Rat, de l'aloïne et de la frangula-émodyne.

§ III. — Essais de résorption sur l'intestin isolé

Nous avons cherché à établir comment s'effectuerait la résorption dans un intestin isolé du Rat; pour cela (expérience n° 55) le gros intestin d'un Rat est prélevé et plongé dans un bain de Tyrode oxygéné à 37° suivant la technique utilisée par AUCHINACHIE, MAC LÉOD et MAGEE (2). Les deux extrémités de l'intestin sont fixées sur 2 tubes de verre maintenus verticaux. Par un de ces tubes on introduit du Tyrode à 37° jusqu'à une hauteur de 5 cm. au-dessus du niveau du bain. Après 1 h. 1/2 d'observation, on ne note aucun abaissement du niveau du liquide dans les tubes: la résorption dans ces conditions est donc nulle.

Pour nous rapprocher davantage des conditions physiologiques normales, nous avons remplacé, dans 2 expériences, la solution de Tyrode du bain par du sérum de bœuf frais. Le gros intestin isolé s'y maintient bien en survie et se contracte normalement, mais la résorption est toujours

très faible: dans l'expérience n° 56 où la pression exercée au niveau de l'intestin était de 5 cm, environ 0 cm³ 13 de solution de Tyrode a été résorbé après 1 h. 1/2.

Dans l'expérience n° 57, nous avons augmenté la pression jusqu'à 9 cm.: la résorption est toujours aussi faible.

L'intestin isolé semble inutilisable pour étudier la résorption aqueuse; l'innervation extrinsèque de l'intestin doit donc jouer un rôle important dans les phénomènes de résorption: on sait d'ailleurs que l'énervation d'une anse intestinale provoque pendant quelque temps l'accumulation d'une certaine quantité de liquide (expérience de MOREAU).

*
* *

De cette série d'expériences sur la résorption de l'eau dans l'intestin, dont la relation fait l'objet du présent chapitre, nous pouvons tirer les conclusions suivantes:

1° L'infusion de Séné diminue considérablement la résorption de l'eau dans le côlon du Rat in situ et active le péristaltisme intestinal; la dose minimum active est de 0 cm³ 5 d'infusion à 0,5 %. Cette action n'a pas lieu ou n'a lieu que faiblement dans l'intestin grêle.

L'infusion de Séné n'entrave pas la résorption de l'eau dans le gros intestin de Cobaye.

2° L'aloïne pure en solution alcaline nous a fourni chez le Rat des résultats inconstants, qu'il s'agisse de la diminution de la résorption de l'eau dans le côlon in situ, ou de son influence sur le péristaltisme intestinal.

3° L'aloé-émodyne en solution alcaline agit sur le côlon du Rat in situ, en diminuant la résorption de l'eau à la dose de 5 γ; en même temps cette substance active légèrement le péristaltisme intestinal.

4° La frangula-émodyne en solution alcaline entrave la résorption de l'eau dans le gros intestin du Rat in situ, et accroît légèrement le péristaltisme intestinal. La dose minimum active est de 1 γ. Avec des doses de 5 à 10 γ on assiste fréquemment à un arrêt presque complet de la résorption.

Nous n'avons pu établir d'une façon certaine si cette action sur la résorption est réversible ou non.

5° La solution de frangula-émودية dans le sérum sanguin a, sur la résorption, une action identique à la solution alcaline de ce composé.

6° Chez le Chien, le maintien de l'inervation extrinsèque du côlon semble indispensable à l'action des anthraquinoniques sur la résorption de l'eau à son niveau.

7° Par la technique de l'« intestin irrigué », de STRAUB, nous avons observé que l'infusion de Séné à 1/10.000°, par perfusion directe, augmente le péristaltisme du côlon du Rat.

8° Le gros intestin isolé de Rat ne se prête pas à des essais de résorption de l'eau.

CHAPITRE VI

RÉSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE INFLUENCE DES COMPOSÉS ANTHRAQUINONIQUES

Les expériences précédentes avaient pour but l'étude de la résorption de l'eau dans le gros intestin de Rat et de ses modifications sous l'influence des composés anthraquinoniques. Nous avons pensé qu'il pourrait être intéressant de rechercher si ces mêmes substances peuvent modifier la résorption d'un produit dissous, par exemple le glucose. Dans ce but nous avons expérimenté successivement sur l'intestin *in situ* et sur l'intestin isolé.

§ I. — Résorption du glucose dans l'intestin de Rat *in situ* Influence des composés anthraquinoniques

Si la possibilité de résorption du glucose dans l'intestin grêle de l'homme et des animaux n'est pas discutée, il n'en est pas de même pour sa résorption dans le gros intestin. Pourtant chez l'homme on a pu montrer que le gros intestin pouvait résorber 6 gr. de glucose par heure.

DAVIDSON et GARRY (15) ont étudié la résorption des monosaccharides dans l'intestin de rats anesthésiés à l'uréthane. La technique qu'ils ont utilisée est à peu près la même que celle que nous avons suivie, mais avant chacun de leurs essais, l'intestin était lavé avec une solution de Ringer à 37°. A la suite de leurs expériences, ces auteurs conclurent que l'intestin grêle du Rat résorbe le glucose, mais que le gros intestin et le cœcum ne résorbent pas les monosaccharides (fructose, galactose, xylose) en solution isotonique. Par contre *in vitro*, la résorption de ces compo-

sés aurait lieu. DAVIDSON et GARRY précisent que ces conclusions ne sont valables que pour le Rat, la structure du côlon étant très variable selon les espèces animales.

En poursuivant des recherches analogues sur le côlon du Chien, in situ, BURGET, MOORE et LLOYD (9) ont conclu que chez cet animal le glucose était résorbé. Cependant d'autres expérimentateurs avant eux avaient obtenu des résultats inverses.

Nos essais nous ont donné des résultats opposés à ceux de DAVIDSON et GARRY; nous avons constaté une résorption très nette d'une solution isotonique de glucose dans le gros intestin de Rat in situ.

Technique: Un Rat adulte à jeun depuis 24 heures est anesthésié par injection intrapéritonéale de solution d'uréthane (1 g. par kilo d'animal); après laparatomie, on pose 2 ligatures sur le gros intestin, l'une près du cœcum, l'autre près de l'anus. A l'aide d'une seringue de précision de 1 cm³ garnie d'une très fine aiguille, on injecte directement dans le gros intestin 1 cm³ de solution de glucose à 5 %, à la température de 37°. On referme aussitôt la paroi. Après 1 heure, on l'ouvre pour doser le glucose demeuré dans l'intestin. Pour cela la portion d'intestin isolée entre 2 ligatures est prélevée: on l'incise au-dessus d'une éprouvette graduée, on la lave à 3 reprises avec quelques centimètres cubes d'eau distillée que l'on recueille également. On complète à 20 cm³; on dose le glucose sur 1 cm³ du liquide obtenu, par la méthode de BAUDOUIN-LEWIN.

Un dosage témoin est effectué en mesurant 1 cm³ de solution de glucose avec la même seringue, en complétant à 20 cm³ dans la même éprouvette, et effectuant le titrage sur 1 cm³. On calcule ensuite le pourcentage de glucose résorbé.

La même technique a été mise en œuvre pour l'étude de la résorption du glucose dans l'intestin grêle (jéjunum).

Résultats. — Les résultats de nos expériences résumés dans le Tableau V montrent que le glucose en solution isotonique est résorbé non seulement par l'intestin grêle du Rat, mais encore par le gros intestin, que celui-ci ait été

au préalable lavé ou non avec une solution de Tyrode; la résorption semble même plus forte lorsque l'intestin a été lavé auparavant.

TABLEAU V

Résorption du glucose dans le gros intestin du Rat in situ

Expé- riences —	—	Quantité injectée —	Glucose résorbé après 1 heure —
N° 58	intestin lavé	1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	50 %
N° 59	— id. —	— id. —	56 %
N° 60	intestin non lavé	— id. —	22 %
N° 61	— id. —	— id. —	30 %
N° 62	— id. —	— id. —	31 %

Moyenne de la quantité de glucose résorbée pour ces 3 dernières expériences: 28 %.

Résorption du glucose dans l'intestin grêle du Rat in situ

Expé- riences —	—	Quantité injectée —	Glucose résorbé après 1 heure —
N° 63	intestin non lavé	1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	68 %
N° 64	— id. —	— id. —	54 %

*Influence des composés anthraquinoniques
sur la résorption du glucose in situ*

Nous avons effectué quelques expériences sur la résorption du glucose dans l'intestin grêle et le côlon de Rat in situ, en faisant dissoudre le glucose à injecter soit dans une infusion de Séné, soit dans une solution aqueuse d'aloïne, soit dans une solution de frangula-émodyne.

TABLEAU VI

*Influence des composés anthraquinoniques sur la résorption
du glucose dans le gros intestin du Rat in situ*

Expé- riences	—	Solution injectée	Glucose résorbé après 1 heure
N° 65	intestin non lavé	1 cm ³ d'infusion de Séné à 1 % glucosée à 5 %	1,2 %
N° 66	— id. —	— id. —	11 %
N° 67	— id. —	— id. —	1,6 %
N° 68	— id. —	— id. —	15 %
N° 69	— id. —	— id. —	21 %
N° 70	— id. —	— id. —	22 %
N° 71	— id. —	125 γ d'aloïne en solu- tion dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	21 %
N° 72	— id. —	— id. —	20 %
N° 73	— id. —	250 γ d'aloïne en solu- tion dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	55 %
N° 74	— id. —	10 γ de frangula- émodyne en solution dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	3,4 %
N° 75	— id. —	— id. —	7,2 %
N° 76	— id. —	— id. —	2,1 %
N° 77	— id. —	— id. —	1,5 %
N° 78	— id. —	— id. —	3,5 %
N° 79	intestin lavé au Tyrode	— id. —	42 %
N° 80	— id. —	— id. —	61 %

Le tableau VI résume nos essais sur le côlon et le tableau VII ceux effectués sur l'intestin grêle.

Il résulte de ces expériences que dans l'intestin grêle du Rat in situ, l'aloïne et la frangula-émordine sont sans action sur la résorption du glucose.

Dans le côlon in situ, l'aloïne n'influence pas la résorption du glucose; l'infusion de Séné semble agir d'une manière inconstante. Par contre, la frangula-émordine entrave la résorption du glucose: résorption moyenne 3,5 % au lieu de 28 % sans émordine; cette action ne se produit pas si le côlon a été au préalable lavé avec une solution de Tyrode.

TABLEAU VII

Influence des composés anthraquinoniques sur la résorption du glucose dans l'intestin grêle du Rat in situ

Expé- riences		Solution injectée	Glucose résorbé après 1 heure
N° 81	Intestin non lavé	125 γ d'aloïne dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	54 %
N° 82	— id. —	— id. —	65 %
N° 83	— id. —	10 γ de frangula- émordine en solution dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	52 %
N° 84	— id. —	— id. —	61 %

EXPÉRIENCES DE CONTROLE

Nous avons effectué sur le Rat in situ, les expériences de contrôle suivantes:

Expérience n° 85. — Dans le gros intestin d'un Rat anesthésié à l'uréthane, entre 2 ligatures, nous avons injecté 1 cm³ de solution de glucose à 5 %. Aussitôt nous avons prélevé l'intestin, recueilli et dosé le glucose comme

dans nos expériences précédentes: on retrouve bien tout le glucose injecté, aux erreurs d'expériences près (2, 3 %).

Expérience n° 86. — Dans cet essai, nous avons vérifié que l'alcalinité légère de la solution glucosée de frangula-émodyne (pH. 7, 6) n'avait pas d'influence sur la résorption du glucose in situ. Pour cela nous avons isolé entre 2 ligatures chez un Rat anesthésié à l'uréthane un segment de jéjunum et nous y avons injecté 1 cm³ de solution de glucose à 5 % alcalinisée à pH 7,6. Nous avons opéré de même sur le même animal pour un segment de côlon. Après 1 heure la quantité de glucose résorbée était de 53 % dans l'intestin grêle et de 20 % dans le côlon, chiffres voisins de ceux que nous avons obtenus avec une solution neutre de glucose.

§ II. — Résorption du glucose dans l'intestin de Rat in vitro. Influence des composés anthraquinoniques

Après avoir étudié la résorption du glucose dans l'intestin de Rat in situ, nous avons voulu voir comment se comportait l'intestin isolé à l'égard de ce phénomène.

AUCHINACHIE, MAC LEOD et MAGEE (2) ont étudié la résorption du glucose dans l'intestin grêle du Lapin in vitro.

D'après les résultats de leurs expériences, ces auteurs ont pu établir des courbes de résorption, en portant en abscisse les temps (de 30 en 30 minutes) et en ordonnée le glucose résorbé en mg. pour 100 cm³. Dans l'intestin en survie, la résorption peut s'exprimer par une ligne droite s'élevant régulièrement. Dans l'intestin tué (par la chaleur ou des produits chimiques) la courbe va en s'abaissant après avoir atteint un certain niveau.

Nous avons vu précédemment que DAVIDSON et GARRY (15) admettent la résorption du glucose par le gros intestin du Rat, exclusivement in vitro.

Technique. — Nous avons suivi à peu près la technique utilisée par AUCHINACHIE, MAC LEOD et MAGEE chez le Lapin.

On utilise des rats adultes, à jeun depuis 24 heures; après avoir sacrifié un rat, on prélève un segment de jéjunum d'environ 7 à 8 cm. de longueur et la majeure partie du côlon. On les débarrasse des matières qu'ils peuvent contenir en les lavant doucement dans une solution de Tyrode. Chaque segment intestinal est alors fermé par des ligatures posées aux extrémités. A l'aide d'une seringue de précision de 1 cm³ munie d'une aiguille fine, on injecte dans la lumière intestinale 1 cm³ de solution de glucose à 5 %. Les segments intestinaux sont placés dans un bécber, renfermant 50 cm³, mesurés à la pipette, de solution de Tyrode sans glucose maintenue à 37° et oxygénée.

Après 30 minutes, 60 minutes et 90 minutes, on prélève 5 cm³ de solution de Tyrode sur lesquels on dose le glucose par la méthode de BAUDOUIN et LEWIN. En rapportant aux 50 cm³ du bain les résultats obtenus, on peut calculer la quantité de glucose résorbé par l'intestin.

On effectue toujours un dosage témoin de la solution de glucose injectée.

Résultats. — Il résulte de nos expériences résumées dans le tableau VIII que, in vitro, l'intestin grêle et le côlon du Rat résorbent le glucose, ce dernier plus faiblement. En 1 heure, l'intestin grêle du Rat a résorbé en moyenne 43 % du glucose injecté (solution isotonique) et le côlon 28 %.

En exprimant ces résultats par des courbes comme l'ont fait AUCHINACHIE, MAC LEOD et MAGEE (temps en abscisse; glucose résorbé en ordonnée) nous avons constaté que ces courbes ont un aspect semblable à celui que ces auteurs ont obtenu d'après leurs expériences sur l'intestin grêle du Lapin.

TABLEAU VIII

*Résorption du glucose par l'intestin grêle et le côlon du Rat
(in vitro)*

Expé- riences	Organe	Témoin	Glucose résorbé		
			après 30 minutes —	après 60 minutes —	après 90 minutes —
N° 87	gros intestin	50 mg. 2	11 mg., soit 22 %	12 mg., soit 24 %	
N° 88	gros intestin	— id. —	12 mg. 8, soit 25 %	22 mg. 1, soit 44 %	
N° 89	gros intestin	49 mg. 8	3 mg. 5, soit 7 %	13 mg., soit 26 %	21 mg., soit 42 %
	intestin grêle	— id. —	10 mg., soit 20 %	24 mg., soit 48 %	32 mg., soit 64 %
N° 90	gros intestin	49 mg. 7	3 mg. 2, soit 6,4 %	10 mg. 3, soit 20 %	15 mg. 3, soit 30 %
N° 91	intestin grêle	— id. —	10 mg. 5, soit 6,4 %	19 mg., soit 38 %	24 mg., soit 49 %

*Influence des composés anthraquinoniques
sur la résorption du glucose dans l'intestin in vitro*

Nous avons effectué quelques expériences analogues aux précédentes pour étudier la résorption du glucose in vitro dans l'intestin grêle et le côlon du Rat en présence de composés anthraquinoniques. Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau IX.

TABLEAU IX

*Résorption du glucose in vitro par l'intestin grêle et le côlon du Rat
en présence de composés anthraquinoniques*

Expé- riences		Solution injectée	Glucose résorbé	
			après 30 minutes	après 60 minutes
N° 92	gros intestin	250 γ d'aloïne dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	16 %	27 %
	intestin grêle	— id. —	53 %	64 %
N° 93	gros intestin	2 γ 5 de frangula- émordine dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	13 %	23 %
	intestin grêle	— id. —	21 %	42 %
N° 94	gros intestin	5 γ de frangula- émordine dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	13 %	22 %
	intestin grêle	— id. —	44 %	51 %
N° 95	gros intestin	— id. —	5,6 %	10 %
	intestin grêle	— id. —	38 %	51 %
N° 96	gros intestin	10 γ de frangula- émordine dans 1 cm ³ de solution de glucose à 5 %	4,6 %	9 %
	intestin grêle	— id. —	9,6 %	24 %

In vitro, dans l'intestin du Rat, l'aloïne ne paraît pas influencer la résorption du glucose.

L'émodyne en solution alcaline semble diminuer la résorption du glucose in vitro dans le côlon du Rat et être sans action dans l'intestin grêle. Dans le gros intestin, le pourcentage, en présence de frangula-émodyne, de glucose résorbé in vitro après 1 heure est de 16 % de la quantité injectée, alors qu'il était de 28 % en l'absence d'émodyne. Dans l'intestin grêle ce pourcentage est de 42 % en présence de frangula-émodyne et de 43 % en l'absence de ce composé.

Nous pouvons énoncer les conclusions suivantes concernant la résorption du glucose dans l'intestin de Rat in situ et dans l'intestin isolé de Rat :

1° le côlon du Rat in situ résorbe le glucose, mais plus faiblement que l'intestin grêle; la frangula-émodyne en solution alcaline entrave cette résorption seulement dans le côlon, si celui-ci n'a pas été lavé au préalable; l'action de l'aloïne et du Séné n'a pas été établie.

2° le côlon du Rat in vitro résorbe également le glucose, plus faiblement que l'intestin grêle; la frangula-émodyne en solution alcaline entrave cette résorption, mais est sans action dans l'intestin grêle; l'aloïne semble inactive.

CHAPITRE VII

LE MODE D'ACTION

DES PURGATIFS ANTHRAQUINONIQUES

Nous venons de voir dans les chapitres précédents que l'infusion de Séné et l'émodine retardent la résorption de l'eau dans le côlon du Rat, in situ, et que l'émodine peut également retarder en ce point la résorption du glucose; ces faits laissent ainsi présumer une action assez profonde sur la muqueuse. Il nous a paru utile, en présence de ces résultats, de vérifier si l'oxyanthraquinone pouvait être libérée facilement de ses glucosides dans l'organisme, et dans l'affirmative, de tenter d'élucider l'action propre de l'émodine, soit sur le péristaltisme intestinal de l'intestin isolé, soit sur la muqueuse intestinale.

§ 1. — Dédoublement des glucosides anthraquinoniques

La résorption des glucosides anthraquinoniques se produit-elle dans l'intestin grêle avant leur dédoublement ? Nous avons vu qu'OKADA l'affirme, estimant que la libération de l'émodine n'a lieu qu'au niveau du côlon, sous l'action des microorganismes. TRIENDL (62) par contre, pense que les glucosides du Séné peuvent être dédoublés au moins jusqu'au stade anthranol par les ferments des muqueuses de l'intestin grêle et du côlon; cet auteur a en effet observé que les glucosides du Séné sont dédoublés, in vitro, avec libération d'émodine, après 48 heures de contact avec les muqueuses du grêle (pH 5,9), du côlon (pH 7, 9) ou la pulpe du foie (pH 7, 4) du Chat.

Nous avons voulu vérifier la possibilité du dédoublement des glucosides anthraquinoniques par la muqueuse intes-

tinale. Pour cela (expérience n° 97), nous avons fait agir sur une infusion de Séné à 37° pendant 48 heures, en présence de thymol, des fragments broyés d'intestin de Lapin et de Cobaye; l'émodyne libérée est extraite par l'éther et dosée colorimétriquement en solution alcaline. Il semble bien que le dédoublement soit plus rapide en présence des muqueuses intestinales du grêle et du côlon. Cependant il est difficile de vérifier le pH de l'infusion du Séné, qui est modifié par l'introduction des fragments d'organes et évolue pendant la durée de l'expérience; or le pH conditionne en grande partie le dédoublement des glucosides anthraquinoniques; c'est pourquoi nous ne tirerons pas de conclusions certaines de ces expériences.

Nous avons utilisé l'aloïne pour des expériences analogues: des solutions tamponnées de ce produit sont laissées 30 heures à 37° en présence de pulpe de foie (pH 7,4), de sang (pH 7,4), de fragments broyés de grêle (pH 7,4) et de côlon (pH 7,8) de Cobaye; l'émodyne libérée est dosée comme précédemment (expérience n° 98). Nous avons constaté que les solutions témoins d'aloïne avaient libéré aux différents pH davantage d'émodyne que les solutions mises en présence des tissus de Cobaye. En présence de pulpe de foie, après 20 heures, on ne peut extraire que des traces d'émodyne. Il faut attribuer ces résultats au fait que l'aloïne est fixée en grande partie par les tissus, sans doute sous une forme où elle n'est plus dédoublable; les fragments d'intestin, de foie, ayant séjourné dans la solution d'aloïne sont fortement colorés en jaune et ne donnent pas, après lavage à l'éther, la réaction de Bornträger.

Ces expériences réalisées *in vitro*, ne signifient pas que dans l'intestin les glucosides anthraquinoniques ne peuvent pas être facilement décomposés: les solutions témoins d'aloïne libèrent de l'émodyne à pH 7,4 et 7,8; seule une forte alcalinisation empêche ce dédoublement.

La lente décomposition des glucosides au cours du transit intestinal explique l'action différée des purgatifs anthraquinoniques. Après absorption d'un de ces purgatifs par un sujet, on retrouve de l'émodyne éliminée dans ses uri-

nes sous forme libre et combinée, ce qui prouve que son sang en véhiculait. Cette émodyne a pu être résorbée dans le sang à partir de l'intestin puisque les récentes expériences de VALETTE (65) ont montré la solubilité de ce produit dans le sérum humain, fait qui résulte d'une liaison de l'émodyne avec la fraction albuminique du sérum. D'après des essais inédits, cet auteur a d'ailleurs pu purger par voie intra-veineuse des souris avec 0,2 mg. d'aloé-émodyne ou de frangula-émodyne en solution dans le sérum, alors que FÜHNER et de DIOZ FERNANDEZ (20) avaient trouvé cette substance inactive per os. De même l'Istizine (Chrysazine) administrée par voie intra-veineuse chez la Souris, est 10 fois plus active en solution dans le sérum que dans la soude.

Enfin nous devons remarquer que la solubilité de l'émodyne est très variable selon l'origine zoologique des différents sérums. Ces différences de solubilité peuvent expliquer en partie le manque de sensibilité de certaines espèces animales aux purgatifs anthraquinoniques.

Si l'émodyne libérée lors du dédoublement des glucosides anthraquinoniques peut agir sur le côlon, soit directement, soit après avoir été résorbée et véhiculée par le sang jusqu'à son point d'attaque, les glucosides eux-mêmes sont certainement en partie résorbés au niveau de l'intestin grêle. STRAUB (55), à l'aide de sa technique de l'« intestin irrigué », a montré chez le Chat que l'infusion de Séné injectée dans l'intestin grêle séparé du côlon par une ligature, agit sur ce dernier, les produits actifs disparaissant peu à peu du segment intestinal où ils ont été injectés. COHN (13) a constaté que, chez le Lapin, l'aloïne à doses répétées cause une néphrite par élimination. Certains glucosides résorbés au niveau du grêle sont sans doute décomposés par le sang. En effet, dans un travail récent, VALETTE (65) a montré que les Sennosides A et B du Séné sont inactifs sur le côlon isolé du Cobaye, mais que le mélange glucoside et sang de Cobaye maintenu 2 heures à 37° est devenu actif. Par hydrolyse acide, les deux Sennosides libèrent de l'anthranol; d'après STOLL (52 bis), l'oxydation de cet anthranol fournit la rhéine. Anthranol et rhéine se mon-

trent actifs sur l'intestin isolé de Cobaye. Sous l'action du sang le dédoublement des glucosides a donc eu lieu également.

§ II. — Expérimentation sur les organes isolés

L'action dépressive des drogues anthraquinoniques sur l'intestin grêle isolé du Lapin, observée en enregistrant les mouvements pendulaires selon la technique de MAGNUS, a encore été démontrée récemment par GIROUX et HAORAU (24). Nous avons vérifié (expérience n° 100) que l'infusion de Séné agit de cette façon sur l'intestin grêle isolé de Lapin et de Rat. Sur le côlon, l'action de Séné est assez inconstante: le tonus du segment isolé est parfois augmenté sous son influence. Ces résultats sont à rapprocher des observations de GLÉNARD (25) qui a mis en évidence l'action très nette de l'infusion de Séné sur l'intestin grêle perfusé de Lapin: apparition de fortes contractions péristaltiques, d'anneaux, etc.; nous avons refait l'expérience de GLÉNARD (expérience n° 101) et nous avons obtenu avec le Séné les mêmes résultats; par contre, dans les mêmes conditions, la frangula-émodyne en solution alcaline s'est montrée inactive.

L'aloïne (barbaloïne) que nous avons essayée comme glucoside anthraquinonique pur, s'est révélée inactive sur l'intestin isolé du Rat et du Cobaye.

De récentes recherches de VALETTE et nous-même (66) sur l'action de la frangula-émodyne sur l'intestin isolé de Rat et de Cobaye ont mis en évidence les faits suivants:

1° Lorsqu'on enregistre les mouvements pendulaires, la frangula-émodyne en solution alcaline provoque sur le duodénum et le côlon proximal du Rat une baisse rapide du tonus après une élévation passagère, à la dose de 1 mg. pour 100 cm³ de solution de Tyrode; sur le côlon transverse l'élévation du tonus persiste également peu de temps; par contre sur le côlon distal, l'élévation du tonus est rapide et persistante.

2° La même action sur la partie distale du côlon a été retrouvée sur l'intestin isolé du Cobaye; l'activité de la fran-

gula-émordine s'y manifeste à une dose très faible: 0,01 mg. pour 100 cm³ de solution de Tyrode (concentration: 10-7). Cette action sur l'intestin isolé de Cobaye est à souligner, étant donné la faible sensibilité de cet animal aux purgatifs anthraquinoniques.

3° La frangula-émordine, à la dose de 0,5 mg. n'agit plus sur le côlon isolé de Cobaye si l'on a préalablement additionné le bain de 1 mg. de sulfate d'atropine pour 10 cm³ de liquide de Tyrode non glucosé.

Nous avons vu que pour OKADA (44) la solution d'extrait de Séné soumise à l'action fermentaire du suc du gros intestin, agit encore sur un segment d'intestin grêle isolé de Lapin ayant subi auparavant l'action de l'atropine.

4° Après action de l'émordine, l'intestin isolé ne réagit plus à une dose d'acétylcholine vingt fois supérieure à celle qui provoquait auparavant une élévation nette du tonus.

5° L'émordine n'est pas antagoniste de l'adrénaline: après action de l'émordine, sur le côlon du Cobaye, l'adrénaline demeure active, abaissant le tonus aussi nettement que sur un segment intact.

Nous pouvons donc conclure de ces observations que le point d'attaque de la frangula-émordine est vraisemblablement situé sur les terminaisons parasympathiques du côlon, et en particulier du côlon distal. Pour compléter ces premiers résultats, nous avons poursuivi d'autres recherches sur l'intestin isolé, selon la technique de MAGNUS.

Nous avons constaté que l'action de l'aloé-émordine sur l'intestin isolé de Cobaye est voisine de celle de la frangula-émordine (expérience n° 102): elle augmente le tonus du côlon distal (figure 2); par contre sur les autres portions du côlon et sur le grêle, elle semble peu active et ne montre pas une action dépressive aussi forte que la frangula-émordine (expérience n° 103).

Sur le côlon isolé de Lapin, la frangula-émordine et l'aloé-émordine agissent d'une façon particulière: en effet nous n'avons pu observer qu'une action dépressive de ces substances sur le côlon distal et une inactivité sur les autres segments (expérience n° 104).



FIG. 2.

Action de l'aloé-émodine sur le côlon distal isolé de Cobaye

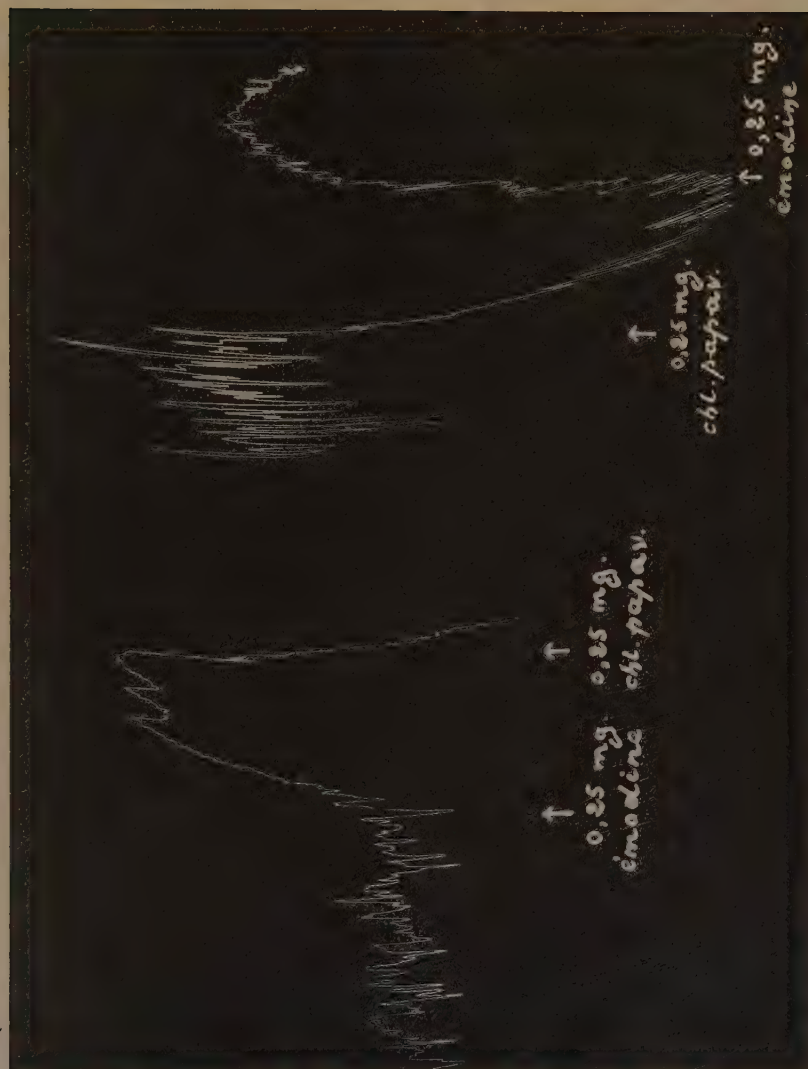


FIG. 3.

Action antagoniste réciproque frangula-émordine chlorhydrate de papavérine
sur le côlon isolé de Cobaye

L'effet de nature parasympathomimétique qu'exerce l'émodine sur le côlon isolé du Rat et du Cobaye a-t-il une origine plus complexe ? Nous avons voulu rechercher si ce produit était capable, tout comme l'ésérine, d'inhiber la cholinestérase et nous avons entrepris pour cela des expériences *in vitro*, en utilisant le test classique du muscle isolé de sangsue : le résultat de ces expériences a été négatif ; à la dose de 0,5 mg. pour 100 cm³ de solution de Tyrode, l'aloé-émodine, aussi bien que la frangula-émodine, en solution alcaline, ne sensibilisent pas le muscle de sangsue à l'action de l'acétylcholine (expérience n° 105) ; ces deux produits ne possèdent pas non plus d'action directe sur le muscle de sangsue (expérience n° 106). D'ailleurs il a été facile de vérifier *in vitro*, que l'émodine n'a aucune action inhibitrice sur la cholinestérase sanguine.

L'émodine a-t-elle une action directe sur la musculature de l'intestin ? Cela semble probable.

Nous avons pu mettre en évidence l'antagonisme réciproque émodine papavérine sur le côlon distal isolé de Cobaye (expér. n° 107) : 0,25 mg. de frangula-émodine en solution alcaline rétablit le tonus d'un segment d'intestin ayant subi l'action inhibitrice de 0,25 mg. de chlorhydrate de papavérine (pour 100 cm³ de solution de Tyrode) ; inversement après action de l'émodine, la papavérine abaisse le tonus du côlon isolé de Cobaye (figure 3).

Un antagonisme analogue existe entre l'émodine et le chlorure de magnésium.

Après action sur le côlon du chlorure de magnésium qui abaisse le tonus et diminue l'amplitude des contractions, nous avons observé aussi bien chez le Rat que chez le Cobaye un rétablissement très net du tonus sous l'influence de la frangula-émodine ou de l'aloé-émodine (expériences n°s 108 et 109 : 0 mg. 1 d'émodine « neutralise » l'action de 50 mg. de chlorure de magnésium ; une nouvelle dose de chlorure de magnésium fait baisser à nouveau le tonus, son action est donc bien antagoniste de celle de l'émodine (figure 4).

Enfin, nous avons constaté que l'émodine (exp. n° 110) élève le tonus de l'utérus isolé de Cobaye, autre argument en faveur de l'action de l'anthraquinone sur la fibre lisse.

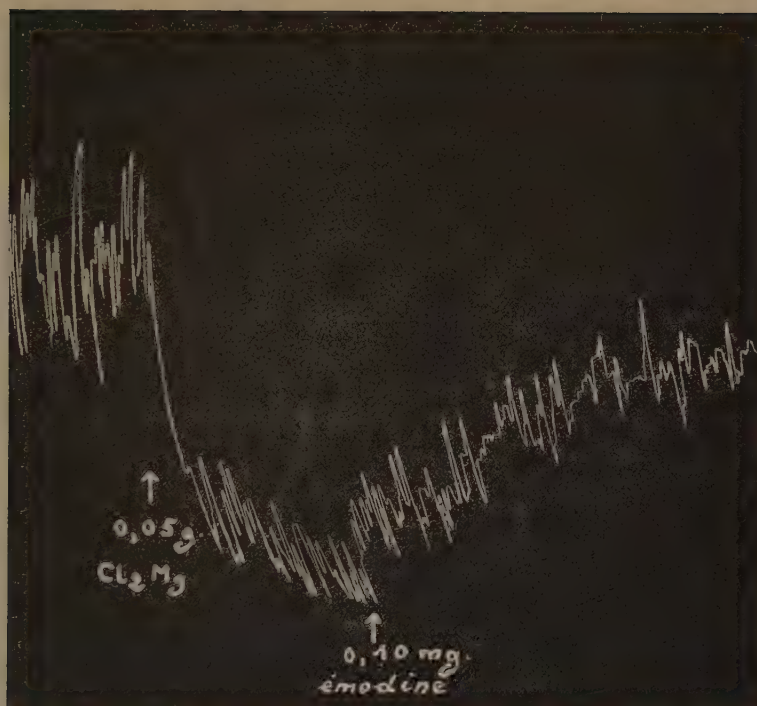


FIG. 4.

Action du chlorure de magnésium sur un segment de côlon de Cobaye
traité au préalable par 0,10 mg. d'aloé-émodine
puis recevant à nouveau 0,10 mg. d'aloé-émodine.

§ III. — Action de l'émodine sur la muqueuse intestinale

Des expériences ont été faites en vue d'observer histologiquement l'action de l'émodine sur la muqueuse intestinale (expérience n° 111): des fragments de côlon ascendant et transverse de Cobaye sont fendus longitudinalement, puis plongés pendant 5 minutes dans une solution d'émodine au 1/1000° (dans la soude ultérieurement neutralisée). Après fixation, inclusion et coloration des coupes au mucicarmin et jaune de méthanile, on note la présence de mucus en abondance à la surface de l'épithélium. L'expérience étant répétée dans les mêmes conditions avec l'alizarine, on ne retrouve pas de mucus, après coloration et examen microscopique.

Nous avons obtenu des résultats analogues avec le côlon du Rat.

Cette production abondante de mucus au niveau de l'épithélium intestinal sous l'influence de l'émodine pourrait expliquer le fait que cette substance entrave, au niveau du côlon, la résorption de l'eau.

Les expériences rapportées dans ce chapitre ont mis en évidence en particulier les propriétés suivantes de l'émodine:

1° Possibilité pour ce composé d'être libéré de ses glucosides par les muqueuses intestinales; solubilité à taux divers selon l'espèce animale dans le sérum sanguin.

2° In vitro, élévation du tonus du côlon distal chez le Rat et surtout le Cobaye, affinité pour les terminaisons parasymphatiques que montre l'inhibition de son action par l'atropine; action antagoniste vis-à-vis de la papavérine et du chlorure de magnésium sur la musculature lisse.

3° Production de mucus par l'épithélium intestinal sous son influence.

CONCLUSIONS

Après avoir déterminé la dose purgative du Séné chez le Rat, constaté sa faible sensibilité à l'aloïne et à l'émodine, nous avons vérifié que le Cobaye et le Lapin sont peu sensibles aux purgatifs anthraquinoniques; ce fait peut s'expliquer par la faible solubilité de l'émodine dans le sérum de ces animaux et aussi par le développement considérable du gros intestin qui permet à cet organe d'échapper sur toute son étendue à l'action du principe purgatif.

Des expériences sur la résorption de l'eau au niveau du côlon nous ont permis de compléter, chez le Rat, les résultats obtenus par STRAUB chez le Chat: l'infusion de Séné et l'émodine entravent la résorption de l'eau et augmentent le péristaltisme: l'aloïne est inactive. L'émodine peut également entraver, au niveau du côlon, la résorption des substances dissoutes comme le glucose.

Enfin les expériences sur le dédoublement des glucosides anthraquinoniques, l'action de l'émodine sur différents organes isolés et sur la muqueuse intestinale effectuées par G. VALETTE et nous-même permettent d'envisager le mode d'action des purgatifs anthraquinoniques de la façon suivante: les glucosides anthraquinoniques sont dédoublés soit au cours de leur cheminement par la muqueuse intestinale, soit dans le sang après résorption. Les aglucones libérées agissent alors telles quelles (anthranol) ou après oxydation (anthraquinones); la solubilité de l'émodine dans le sérum sanguin semble conditionner leur activité.

Quant à l'émodine, son action s'exerce:

a) sur la muqueuse du côlon en provoquant une sécrétion de mucus, qui s'oppose à la résorption de l'eau, ce qui a pour effet d'accélérer le péristaltisme intestinal.

b) sur les terminaisons parasympathiques et les fibres lisses du côlon où elle détermine une élévation du tonus. Entrave à la résorption et élévation du tonus concourent ainsi au même effet, à savoir l'exonération plus rapide de l'organe, c'est-à-dire la purgation.

VU: *Le Président de la Thèse:*
G. VALETTE.

VU: *Le Doyen de la Faculté de Pharmacie:*
R. FABRE.

Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDREW (B. L.), DÁVIDON (J. N.) et GARRY (R. C.). — The absorption of water from the colon of the rat under urethane anesthesia. *J. of Physiol.*, 1940, **98**, p. 487.
2. BAEUMKER. — Diss. Göttingen, 1880, cité par HEFFTER (29).
3. AUCHINACHIE (D. W.), Mac LEOD (J. J. R.) et MAGEE (H. E.). — Studies on diffusion through surviving isolated intestine. *J. of Physiol.*, 1930, **69**, p. 185.
4. Über die Wirkung des reinen Aloëns aus der Barbados, Curaçao und Nataloe. Diss. Marburg, 1890.
5. BLICK (P.), BERARDI (J. B.) et WOZAZEK (O.). — The mode of the laxative action of phenolphthalein. *Am. J. Digest. Dis.* 1949. **9**, p. 292-297.
6. BRANDENBURG. — Diss. Berlin, 1893, cité par HEFFTER (29).
7. BRIEGER. — Zur physiologische Wirkung der Abführmittel. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 1878, **8**, p. 355.
8. BUCCHHEIM. — Ueber die scharfen Stoffe. *Arch. d. Heilkunde*, 1872, **73**, p. 13.
9. BURGET (G. E.), MOORE (P. H.) et LLOYD (R. W.) — Absorption of glucose by chronic loops of colon. *Am. J. of Physiol.*, 1933, **105**, p. 187-190.
10. CANNON (W.B.). — The movements of the stomach studied by means of the Roentgen-ray — *Am. J. of Physiol.* 1898. **1**, p. 359.
11. CARLSON (H.E.). — L'action des préanesthésiques et des anesthésiques sur le péristaltisme de l'intestin grêle. — *Current Researches in anesthesia and analgesia*. — 1934. **13**, p. 221-226.
12. CARNOT (P.) et GLÉNARD (R.). — De l'action du Séné sur les mouvements de l'intestin perfusé. — *C. R. Soc. Biol.* 1913. **74**, p. 120.
13. COHN (R.). — *Klin-Wschr.* 1882. **6**, p. 68.
14. CUBES. — Diss. Dorpat, 1859: cité par HEFFTER (29).
15. DAVIDSON (J. N.) et GARRY (R. C.). — The absorption of monosaccharides from the large intestine of the rat under urethane anaesthesia. *J. of Physiol.* 1939. **96**, p. 172.
16. DENNIS (Cl.). — Injury to the ileal mucosa by contact with distilled water. *Am. J. of Physiol* 1940. **129** p. 171.
17. DITTRICH (J.). — Das Verhalten des Aloë im Tierkörper. Diss. Dorpat. 1885, cité par HEFFTER (29).
18. ESSLECONT (C. E.) — Beiträge zur pharmakologische Wirkung von Abführmitteln der Aloederivategruppe. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1900. **43**, p. 274.
19. FLEMMING. — Experimentale Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkung der Frangularinde. Diss. Göttingen, 1880, cité par HEFFTER (29).

20. FÜHNER (H.) et de DIOS FERNANDEZ (J.) — Die Abführwirkung der Oxy-anthrachinone. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1927 **124**. p. 185.
21. GEBHARDT (H.). — Das Schicksal der Sennastoffe in Organismus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1936. **182**. p. 321.
22. GEIGER (E.). — Bioassay of Senna leaves and the fluid extract of Senna. *J. Amer. Pharm. Ass.* 1940. **29**. p. 148.
23. GILSON. (E.) — Les principes purgatifs de la Rhubarbe de Chine. *Arch. intern. Pharm. Ther.* 1905. **14** p. 455.
24. GIROUX (G.) et HAORAU (M.). — Essai de dosage biologique des purgatifs anthraquinoniques par la technique des mouvements pendulaires de l'intestin isolé du Lapin. *Bull. Soc. Pharm. Montpellier.* 1942-1943 **1**. p. 166.
25. GLÉNARD (R.). — Les mouvements de l'intestin en circulation artificielle. Thèse Doct. Sc. Paris. Bailliere. 1913.
26. GORDONOFF. (T.). — Über Abführmittelkombinationen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1927. **126**. p. 48.
27. HAGENA. — Diss. Giessen. 1911, cité par HEFFTER (29).
28. HAZLETON (L. W.). — The influence of aloe and podophyllum on the flow of hepatic bile in the dog. *J. Amer. pharm. Assoc.* 1942. **31**. p. 53-56.
29. HEFFTER (A.). — Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin. 1924. t. 2. article de MAGNUS sur les purgatifs,
30. HESS. — *Deutsch. Archiv. f. klin. Medicin.* **40**. p. 93.
31. HILLER. — *Zeits. f. klin. Med.* 1882. **4**. p. 481, cité par HEFFTER (29).
32. HITATI. — Ueber den Mechanismus der Phenolphthaleinabführung. *Tohoku J. exper. Med.* 1939. **34**. p. 38.
33. JOWETT (H.A.D.) et POTTER (C.E.). — The constitution of barbaloin. *Transact Chem. Soc.* 1905. **87**. p. 878.
34. LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.)., *Traité de Pharmacie chimique* 3^e éd. 1946. Paris, Masson, t. **2**. p. 1565.
35. LÉGER (E.). — Les aloïnes. *Ann. Phys. Chim.* 1916. **6**. p. 318 et 1917, **8** p. 265.
36. LÉGER (E.). — Sur quelques dérivés de l'anthraquinone obtenus à l'aide des aloïnes. *Bull. Soc. Chim.* 1902. **27** p. 751.
37. LENZ (E.). — Mouvements intestinaux normaux et action péristaltogène des purgatifs anthraquinoniques. *Arch. intern. Pharm. Thér.* 1924. **28**. p. 75.
38. LEWE (S) et FAURE (G.) — Zur Prüfung der Abführmittel an der weissen Maus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1925 **107** p. 271-286.
39. MAC CALLUM. — *Univ of California Publ.* 1906. p. 86.
40. MAGNUS (R.) — Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. *Pflüg. Arch.* 1904 **102**. p. 123-151- et 349-363.
41. MAGNUS (R.) — Der Einfluss des Senna Infuses auf die Verdauungsbewegungen. *Pflüg. Arch.* 1908. **122**. p. 251.
42. MEISSNER (R.). — Pharmakologische Versuche am überlebenden Darm. *Bioch. Zeitsch.* 1916. **73**. p. 236.
43. MEYER-BETZ et GEBHARDT. — *Münch. med. Wochensh.* 1912. **33**. p. 1793. cité par HEFFTER (29).
44. NASSE. — *Zentrabl. f. d. med. Wiss.* 1865. p. cité par HEFFTER. (29).
45. OKADA (T.). — Über der Mechanismus der Senna-abführung. *Tohoku J. exp. med.* 1940. **38**. p. 33.

45. OKUDO. — *Kyoto Ig. Z.* 1924. **21**. p. 35, cité par OKADA (44).
46. PIETSCH (P.). — Über Peristaltin. *Therap. Monatshefte.* 1910 **35**.
47. PROCHNOW. — *Arch. intern. Pharm. Ther.* 1911. **21**. p. 313.
48. RICHAUD (A.) et HAZARD (R.). — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. 8^e éd. 1943, Paris, Masson.
49. ROMANO (A.). — Action du calomel, de l'huile de Ricin et du Cascara sagrada sur la muqueuse du tube digestif. *Arch. Ital. Biol.* 1912 **57**. p. 121.
50. SALVANET (R.). — Recherches sur l'action purgative de l'huile de Ricin. Thèse Doct. Pharm. Paris, 1936.
51. SANDSTRÖM (A. G.). — Action de l'aloès sur l'innervation autonome. *C. R. Soc. Biol.* 1927. **97**. p. 1646-1648.
52. STADELMANN. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1902. **57**. p. 352, cité par HEFFTER (29).
- 52 bis. STOLL (A.), KUSSMAUL (W.) et BECKER (B.). — *Verh. Schw. Natf. Ges.* 1941. p. 235.
53. STRAUB W. et VIAUD (P.). — Studien über Darmmotilität. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1933. **169**. p. 1.
54. STRAUB (W.) et TRIENDL (E.). — Peristaltik und Wasserresorption in Katzendarm. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1934. **175**. p. 518.
55. STRAUB (W.) et TRIENDL (E.). — Über die Wirkung des Senna. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1934. **175**. p. 528.
56. STRAUB (W.) et GEBHARDT (H.). — Über die wirksamen Inhaltsstoffe der Folia Sennae. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1936. **181**. p. 399-407.
57. STRAUB (W.) et TRIENDL (E.). — Theorie der Abführwirkung der Folia Sennae und ihrer wirksamen Inhaltsstoffe. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1937. **185**. p. 1-19.
58. STRAUCH. — Diss. Göttingen, 1880, cité par HEFFTER (29).
59. TIFFENEAU (M.). — Abrégé de Pharmacologie, 6^e éd. 1947. Paris. Masson.
60. THIRY. — *Wiener Akad. Berichte.* 1864. **1**. p. 77, cité par HEFFTER (29).
61. TRENDLENBURG (P.). — Physiologische und Pharmakologische Versuche über die Dünndarmpéristaltik. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1917. **81**. p. 55.
62. TRIENDL (E.). — Ueber die fermentation Spaltung des schwerspaltbaren Glycosids von Folia Sennae. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1936. **182**. p. 527.
63. VALETTE (G.). — Action comparée de l'oléate et du ricinoléate de sodium sur la lécithine. *C. R. Soc. Biol.* 1936. **122**. p. 150.
64. VALETTE (G.). — L'action physiologique des purgatifs drastiques. *Bull. Sc. Pharm.* 1937. **44**. p. 328.
65. VALETTE (G.). — L'action des sennosides A et B. et de leurs produits de dédoublement sur l'intestin isolé. *C. R. Soc. Biol.* 1949. **143**. p. 74.
66. VALETTE (G.) et LEBGEUF (H.). — Sur le mode d'action des purgatifs anthraquinoniques. *Ann. pharm. franc.* 1947. **5**. p. 89.
67. ZINN (W.). — Beiträge zur Kenntnis von Kapaloe und Kapaloin. Diss. Zurich. 1945.
68. ZUNZ (E.). — Eléments de pharmacodynamie spéciale. 1932. Paris, Masson.



Dépôt légal II/1949 - N° 130

